

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Organická chemie



Bc. Iveta Tichá

Využití B-H karbonátů v organokatalytických transformacích

The use of B-H carbonates in organocatalytic transformations

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13. 5. 2014

.....

Iveta Tichá

Poděkování

Především bych ráda poděkovala mému školiteli panu doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za odborné vedení, rady a konzultace, jakož i trpělivost, kterou mně věnoval po celou dobu diplomové práce. Dále děkuji Mgr. Martinu Kamlarovi za pomoc během experimentální části a korekturu práce a též Mgr. Piotru Putajovi, Ph.D. za možnost podílet se na zajímavém projektu a za cenné připomínky pro laboratorní praxi. Děkuji Bc. Michalu Urbanovi za mnohé rady při sepisování této práce, Bc. Bedřichu Formánkovi za praktické připomínky pro syntézu a za sdílení poloviny digestoře a celému kolektivu laboratoře doc. Veselého za vytvoření příjemného prostředí. Rovněž děkuji RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za seznámení s prací na NMR spektrometru a měření NMR spekter, RNDr. Martinu Štíchovi za MS spektra, Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optické otáčivosti.

Poděkování patří též mé rodině, která mi umožnila vysokoškolské studium.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá přípravou enantiomerně čistých látek za využití organokatalytické allylové substituce Baylisových-Hillmanových karbonátů. Jako vhodné substráty pro allylovou substituci byly vybrány α -azidoketony (azidoacetofenon, 2-azido-1-indanon), dále pak heterocyklické sloučeniny odvozené od *N*-fenylrhodaninu, který patří k privilegovaným farmaceutickým sloučeninám. Dalším studovaným substrátem byl allylmalononitril. Nad rámec této práce byly syntetizovány cyklické sloučeniny vycházející z produktů reakce allylmalononitrilu a B-H karbonátů pomocí metathese olefinů.

Klíčová slova

organokatalýza, asymetrická syntéza, allylová substituce, B-H karbonáty, *N*-fenylrhodanin, α -azidoketony, allylmalononitril, metathese olefinů.

Abstract

This diploma thesis is focused on the preparation of enantiomerically pure compounds based on organocatalytic allylic substitution using Baylis-Hillman carbonates. As selected substrates for the allylic substitution were chosen α -azidoketones such as azidoacetophenone, 2-azido-1-indanone and then heterocyclic compounds (*N*-phenylrhodanine and its derivate) belonging to the pharmaceutical privileged compounds. Other substrate for allylic substitution was allylmalononitrile. In addition, this thesis includes with synthesis of cyclic compounds based on the reaction of products of allylmalononitrile with B-H carbonates using olefin metathesis.

Key words

organocatalysis, asymmetric synthesis, allylic substitution, B-H carbonates, *N*-phenylrhodanine, α -azidoketones, allylmalononitrile, olefins metathesis.

Obsah

Seznam použitých zkratek.....	8
1. TEORETICKÁ ČÁST	10
1.1. Úvod.....	10
1.2. Organická syntéza	10
1.3. Opticky aktivní sloučeniny	11
1.4. Asymetrická syntéza	14
1.4.1. Enzymatická katalýza.....	15
1.4.2. Katalýza pomocí komplexů přechodných kovů	16
1.4.3. Organokatalýza	17
1.4.3.1 Aminokatalýza	19
1.4.3.2 Organokatalyzátory na bázi terciárních aminů	20
1.5. Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce	22
1.6. Asymetrická allylová substituce.....	23
2. CÍLE PRÁCE	28
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	29
3.1. Příprava B-H karbonátů	29
3.2. Syntéza substrátů.....	30
3.2.1 α -Azidoketony.....	31
3.2.2 Deriváty <i>N</i> -fenylrhodaninu	32
3.2.3 Allylmalononitril.....	35
3.3. Optimalizace a vymezení rozsahu použití organokatalytické allylové substituce ..	35
3.3.1 Produkty allylační reakce B-H karbonátů s α -azidoketony.....	36
3.3.2 Produkty allylační reakce B-H karbonátů s deriváty <i>N</i> -fenylrhodaninu	37
3.3.3 Produkty allylační reakce B-H karbonátů s allylmalononitrilem.....	39
3.4. Využití produktů allylové substituce pro syntézu enantiomerně čistých sloučenin.	41

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	44
4.1. Obecné poznámky k experimentální části.....	44
4.2. Obecný postup pro přípravu B-H karbonátů	45
4.3. Příprava substrátů pro allylové substituce.....	51
4.4. Příprava produktů.....	54
5. ZÁVĚR.....	60
6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	61

Seznam použitých zkratek

AcOH	kyselina octová
B-H karbonáty	Baylisovy-Hillmanovy karbonáty
Boc ₂ O	di- <i>terc</i> -butyl-dikarbonát
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
(DHQ) ₂ AQN	hydrochinin(antrachinon-1,4-diyl)diether
(DHQD) ₂ AQN	hydrochinidin(antrachinon-1,4-diyl)diether
(DHQ) ₂ PHAL	dihydrochinin(ftalazin-1,4-diyl)diether
DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropyliden-2,3-hydroxy-1,4-bis(bifenylfosfino)butan
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DMSO	dimethylsulfoxid
dr	diastereoselektivní poměr (diastereomeric ratio)
ee	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)
Et	ethyl
EtOH	ethanol
EtOAc	ethyl-acetát
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (high resolution mass spectrometry)
IR	infračervený (infrared)
Me	methyl
MeOH	methanol

MOP	2-(difenylfosfino)-2'-methoxy-1,1'-binaftyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
PTC	katalýza fázovým přenosem (phase transfer catalysis)
R _f	retardační faktor
RVO	rotační vakuová odparka
TBAB	tetrabutylammonium-bromid
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě (thin layer chromatography)
Ts	tosyl (<i>p</i> -toluensulfonyl)
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
UV	ultrafialový (ultraviolet)

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Úvod

Řízený vznik asymetrické vazby mezi dvěma uhlíky nebo mezi uhlíkem a heteroatomem je jedním z nejvýznamnějších cílů moderní organické syntézy. Stereoselektivní tvorba vazeb je zásadní především pro farmaceutický průmysl při přípravě léčiv, ale i v dalších vědních oblastech. Výběrem vhodných reakčních podmínek lze dosáhnout nejen úplné regioselektivity, stereoselektivity, ale také enantioselektivity při přípravě žádaných produktů. Organokatalýza jako součást organické syntézy je považována za důležitý nástroj pro přípravu opticky aktivních látek, což dokazuje množství publikací v této oblasti.^{1,2,3}

V této práci je pozornost věnována Moritovým-Baylisovým-Hillmanovým karbonátům jako důležitým reaktantům pro organokatalytickou asymetrickou tvorbu C-C vazeb a jejich využití pro tvorbu enantiomerně čistých produktů zahrnujících mimo jiné privilegované farmaceutické sloučeniny, jako je např. *N*-fenylrhodanin.

1.2. Organická syntéza

Organická chemie je vědní disciplína, která se zabývá organickými látkami a jejich fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Jako samostatný obor vznikla až v 19. století, ačkoliv organické látky jako alkoholy, kyselina octová a další byly známy již odedávna. O osamostatnění oboru se zasloužil významný švédský chemik Jöns Jacob Berzelius, který poprvé rozdělil sloučeniny na organické a anorganické. Organické sloučeniny měly disponovat zvláštní životní silou – *vis vitalis*. Toto tvrzení bylo později vyvráceno Friedrichem Wöhlerem, který jako první syntetizoval kyselinu šťavelovou a močovinu, tedy látky rostlinného i živočišného původu, ze sloučenin ryze anorganických (schéma 1), a tím porušil vžitou vitalistickou ideu a položil základ jedné z nejdůležitějších oblastí organické chemie - organické syntézy.⁴

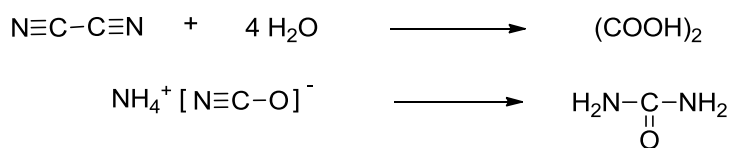


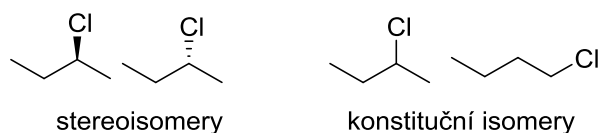
Schéma 1: Syntéza kyseliny šťavelové a močoviny podle Friedricha Wöhlera.⁴

Později se začaly oblasti organické chemie a syntézy bouřlivě rozvíjet, zásadním průlomem byl v 19. a 20. století především vznik petrochemie, následně také polymerní chemie a farmakologie. Nejdříve byly provedeny pokusy o syntézy známých přírodních látek, později se začaly syntetizovat zcela nové, doposud neznámé sloučeniny. Jednou z nejvýznamnějších organických syntéz byla syntéza DNA oligonukleotidů, která nakonec vyústila v objasnění genetického kódu.⁵

Organická syntéza má nezastupitelné místo v moderním světě, jedná se o použití jedné či více reakcí pro přípravu rozmanitých organických molekul; zahrnuje jednoduché transformace, ale i sledy několika následných reakcí. Nedílnou součástí je zhodnocení nejefektivnější přípravy produktů ze snadno dostupných materiálů.⁶ Vrcholným bodem organické syntézy jsou pak totální syntézy organických látek, ve kterých se z jednoduchých, snadno dostupných látek v několika krocích (v řádu jednotek až stovek) připraví složitá organická molekula.⁷

1.3. Opticky aktivní sloučeniny

Stereoisomery jsou isomery obsahující totožné spojení jednotlivých atomů v molekule, liší se pouze třídímním uspořádáním, zatímco konstituční isomery se odlišují vzájemným spojením atomů. Stereochemie je oblastí chemie, která se zabývá orientací molekuly v prostoru. Zavádí pojmy stereoisomer, symetrie molekuly a s tím související označení chiralita.^{8,9}

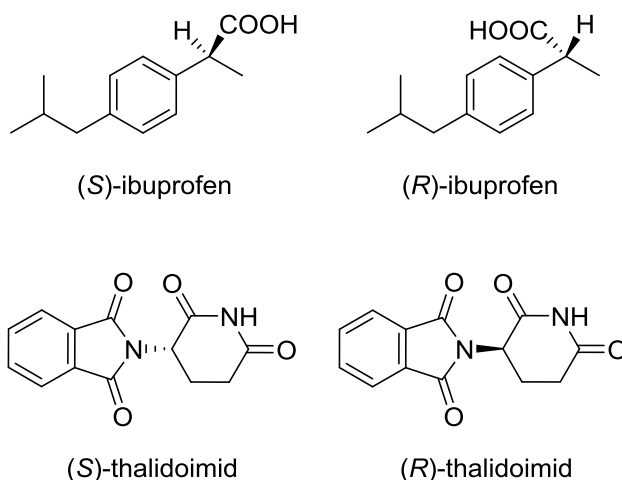


Obrázek 1: Stereoisomery a konstituční isomery.

Nejpočetnější skupinou látek označených jako chirální jsou takové, které obsahují bodové centrum chiralita (stereogenní centrum). Toto stereogenní centrum se vyznačuje tím, že nese čtyři různé substituenty. V organické chemii se ve většině případů jedná o chirální atom uhlíku, v menší míře se vyskytují také chirální atomy křemíku, dusíku, fosforu a síry. Výměna dvou substituentů na chirálním centru vede ke stereoisomerům – enantiomerům nebo diastereomerům. Prochirální centra jsou pak taková, ze kterých se mohou stát chirální po výměně některého ze substituentů.⁹

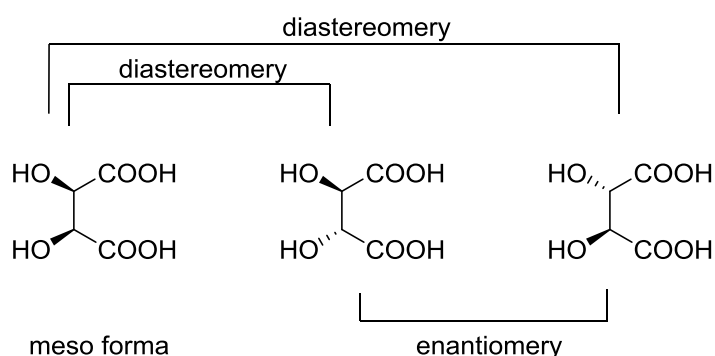
Enantiomery (dříve též antimery, optické antipody) jsou takové isomery, které jsou svými zrcadlovými obrazy, nejsou ale navzájem ztotožnitelné, a to ani po rotaci celé molekuly.¹¹ Obsahují nejméně jedno centrum chiralit v molekule, mají obecně stejné fyzikální a chemické vlastnosti, ale liší se směrem otáčení polarizovaného světla, podle kterého je rozděluje na (+)-enantiomery - „pravotočivé“ a (-)-enantiomery - „levotočivé“; dalším označením enantiomerů je pak dle absolutní konfigurace *R* a *S* podle Cahnových-Ingoldových-Prelogových pravidel.

Enantiomery byly objeveny významným francouzským vědcem Louisem Pasteurem, který studoval soli kyseliny vinné. Tento objev vedl později k definici chirálního uhlíkového atomu van't Hoffem a Bellem.⁸ Enantiomery však mohou mít různé vlastnosti v závislosti na prostředí, ve kterém se vyskytují (např. biologické). V mnoha případech vykazuje pozitivní biologickou aktivitu pouze jediný z enantiomerního páru, naopak druhý je biologicky neaktivní, nebo má dokonce negativní biologické účinky. Tento fakt v mnoha ohledech značně komplikuje syntézu léčiv, nicméně nemusí tomu tak být vždy. Např. u analgetika ibuprofenu (obrázek 2) je biologicky aktivní pouze (*S*)-enantiomer, zatímco (*R*)-enantiomer nemá sám o sobě analgetické vlastnosti. Navíc v lidském těle existuje enzym, který převádí neaktivní formu (*R*)-enantiomeru na (*S*)-enantiomer, což umožnilo používání racemického ibuprofenu bez další rezoluce enantiomerů.¹⁰ Dalším bohužel smutným příkladem existence enantiomerního páru v léčivech je thalidoimid, který byl používán jako sedativum pro těhotné ženy v 50. letech, nicméně se později ukázalo, že jeho (*S*)-enantiomer má teratogenní účinky.⁹



Obrázek 2: Enantiomerní páry ibuprofenu a thalidoimidu.

Diastereomery (diastereoizomery) jsou takové stereoisomery, které nejsou vzájemně zrcadlovými obrazy, to znamená, že se neliší na všech centrech chiralit v molekule. Bariéra přechodu mezi jednotlivými diastereomery je vysoká a každý diastereomer je stabilní. Často obsahují dvě a více chirálních center v jedné molekule, nicméně tato podmínka nemusí být vždy splněna. Diastereomery mají rozdílné fyzikální a chemické vlastnosti a lze je od sebe separovat např. pomocí krystalizace, destilace, sublimace nebo chromatografie. Na obrázku 3 je ukázán rozdíl mezi enantiomery a diastereomery kyseliny vinné.¹¹



Obrázek 3: Enantiomery a diastereomery kyseliny vinné.

Racemická směs (racemát) je směs dvou enantiomerů v poměru 1:1, která nevykazuje žádnou optickou aktivitu. Vzniká u reakcí v nepřítomnosti jakéhokoliv chirálního prvku - katalyzátoru, rozpouštědla nebo chirálních výchozích látek.⁹

Jak již bylo zmíněno, příprava opticky čistých látek je v současnosti nejvýznamnější částí organické syntézy. Opticky aktivní látky jsou ve většině případů získávány kombinací tří metod - přímou izolací enantiomeru, rozdělením enantiomerů (rezolucí) z racemické směsi nebo stereoselektivní syntézou.¹¹

Základem rezoluce enantiomerů z racemické směsi je reakce s jiným enantiomerem a vytvoření diastereomerů, které lze od sebe dobře oddělit (schéma 2).⁹

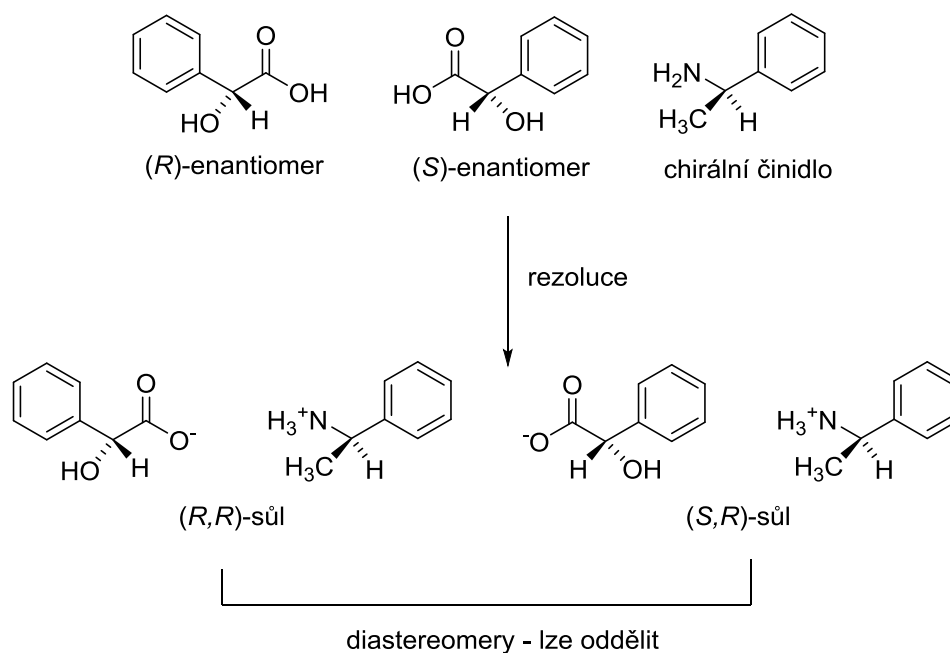


Schéma 2: Rozlišení enantiomerů pomocí chirálního činidla.⁹

1.4. Asymetrická syntéza

Asymetrická syntéza je odvětvím organické syntézy zabývající se přípravou enantiomerně čistých produktů, jedná se o konverzi achirální nebo prochirální výchozí sloučeniny na chirální produkt pomocí stereoselektivní reakce.¹¹ Existují tři základní přístupy k asymetrické syntéze - použití chirálního substrátu, chirálního činidla nebo chirálního katalyzátoru.¹²

Stereoselektivní syntézou lze přednostně získat jeden stereoisomer, rozděluje se na reakce enantioselektivní (asymetrické) a diastereoselektivní.⁹ Diastereoselektivní reakce se rozdělují na stereochemicky řízenou přípravu achirálních stereomerních látek, na přípravu diastereomerů pomocí chirálních látek zavedením nového stereogenního centra a na spojení dvou látek s prostereogenními centry. Asymetrická syntéza naopak vede k vytvoření enantiomerů, důležitým aspektem je tzv. chirální multiplikace. Znamená to, že lze použít pouze substechiometrické množství chirálního činidla nebo ligandu k převedení stechiometrického množství výchozí látky na produkt.¹¹

Podle charakteru použitého katalyzátoru se rozlišují tři základní odvětví asymetrické syntézy - enzymatická katalýza, katalýza komplexů přechodných kovů a organokatalýza.¹ Asymetrická příprava látek má mimořádné postavení v organické syntéze, důkazem může být mimo jiné i udělení Nobelovy ceny v roce 2001 profesorům

Sharplessovi¹³, Noyorimu¹⁴ a Knowlesovi¹⁵ v oblasti stereoselektivní oxidace a hydrogenace.

Pro syntézu chirálních sloučenin jsou používány zejména katalytické metody zahrnující použití enzymů (známé od 19. století) nebo komplexních sloučenin přechodných kovů (známé od 20. století). Tyto metody mají zásadní význam, stále výrazně dominují průmyslové organické syntéze. Nicméně vzhledem k celosvětové ochraně životního prostředí v posledních desetiletích je snaha redukovat použití komplexů přechodných kovů na minimum a hledat jiné postupy pro přípravu enantiomerně čistých látek. Především ve farmaceutickém průmyslu jsou přetrvávajícím problémem při použití sloučenin na bázi kovů jejich nepatrná zbytková množství v lécích, která jsou nepřijatelná. Proto se v poslední době stále častěji hovoří o dalším typu katalýzy organických reakcí - organokatalýze.¹⁶

1.4.1. Enzymatická katalýza

Použití enzymatické katalýzy v organické syntéze je jedním ze základních pilířů asymetrické syntézy, patří k nejstaršímu odvětví, šetrnému k životnímu prostředí, a zároveň k nejefektivnějšímu způsobu asymetrické katalýzy, která našla širokého použití jak v průmyslu, tak ve výzkumu.¹⁷ Využitelnost enzymů vyplývá z vysokého stupně stereoselektivity jimi katalyzovaných reakcí, což vyplývá ze specifických interakcí mezi enzymy a substráty a schopností zvládnout chemické konverze, kterých nelze docílit klasickými laboratorními procedurami.¹¹ V asymetrické enzymatické syntéze vystupuje achirální substrát a reaguje s enzymem, který je chirální. Nejpoužívanějšími enzymy jsou lipasy¹⁷, které se často používají ke kinetickému rozlišení enantiomerů.¹¹

Kinetické rozlišení enantiomerů pomocí enzymů je metoda separace, při které enzym reaguje pouze s jedním enantiomerem v racemické směsi za tvorby chirálního produktu. Naopak s druhým enantiomerem nereaguje vůbec nebo reakce probíhá nesrovnatelně pomalu (schéma 3). Je to proto, že za optimálních podmínek se aktivní centrum enzymu specificky váže preferenčně pouze na jeden enantiomer substrátu, a proto s ním může probíhat reakce. Následná separace je velmi snadná, neboť nezreagovaný enantiomer a produkt jsou odlišné chemické látky a mají různé fyzikální vlastnosti.⁹

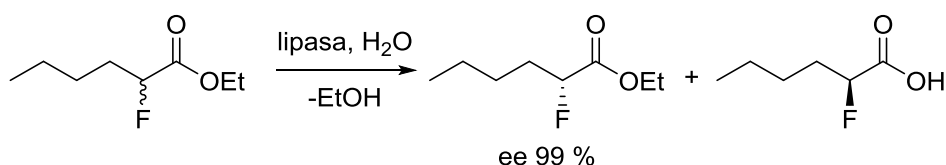


Schéma 3: Kinetické rozlišení enantiomerů použitím lipasy.⁹

1.4.2. Katalýza pomocí komplexů přechodných kovů

Jednou z nejstarších oblastí asymetrické syntézy je katalýza pomocí komplexů přechodných kovů, patří k nejčastěji používaným metodám především v průmyslovém odvětví. Využívá se nejen k transformacím funkčních skupin a totální syntézám přírodních látek, ale i k syntézám polymerů (např. polymerace α -olefinů podle Zieglera a Natty umožňující přípravu lineárních polyethylenů)¹⁸ a různých dalších materiálů¹⁹. Umožnila též spojení dvou velkých fragmentů organických molekul v cross-couplingových reakcích,²⁰ zavedla metathese²¹ a další reakce. Katalýza pomocí komplexů přechodných kovů se využila např. při totální syntéze (+)-sparteinu, který se používá jako blokátor sodíkových kanálků při srdeční terapii (schéma 4).²²

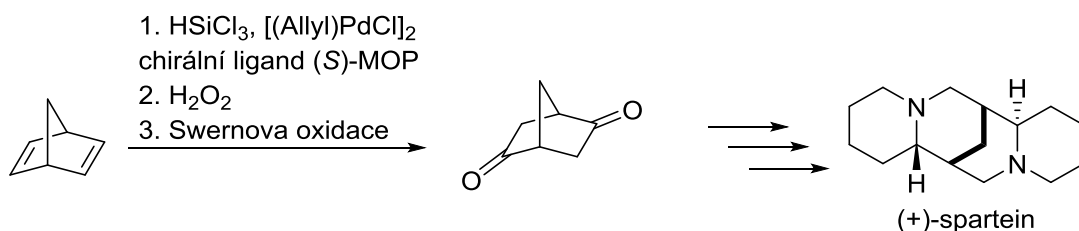


Schéma 4: Použití katalýzy komplexními sloučeninami palladia²³ při totální syntéze (+)-sparteinu²².

Dalším velmi známým procesem katalyzovaným komplexem přechodných kovů je tzv. Wackerův proces. Byl první organopalladnatou reakcí, která se uplatnila v průmyslu. Jedná se o oxidaci ethyleny na acetaldehyd, při které se využívá katalýzy komplexními sloučeninami palladia a měďnatých solí (schéma 5).²⁴

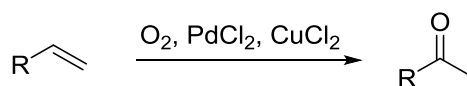


Schéma 5: Průmyslově používaný Wackerův proces.²⁴

1.4.3. Organokatalýza

Organokatalýza je odvětví zahrnující syntézu nových látek za využití malých organických molekul bez přítomnosti kovů. Organokatalyzátory bývají zpravidla robustní, poměrně levné, snadno dostupné a obecně vykazují nízkou toxicitu. Navíc řada z nich nevyžaduje speciální reakční podmínky, jsou inertní ke kyslíku i vzdušné vlhkosti, a proto jsou s nimi reakce snadno proveditelné.² Již v minulosti byly známy reakce achirálních látek vedoucí k achirálním nebo racemickým produktům, avšak asymetrické organokatalytické reakce zaujímají v současné době hlavní pozornost mnoha vědeckých skupin po celém světě. Tyto asymetrické reakce dosahují podobných výsledků stereoselektivit, jaké jsou umožněny enzymatickou katalýzou. Na rozdíl od enzymů použitelných pouze pro specifické reakce mají ale organokatalyzátory tu výhodu, že je lze použít v řadě různých reakcí.¹²

Termín organokatalýza byl poprvé použit v roce 2000 profesorem MacMillanem pro asymetrickou Dielsovu-Alderovu reakci cyklopentadienu s cinnamaldehydem katalyzovanou sekundárními aminy (schéma 6).²⁵

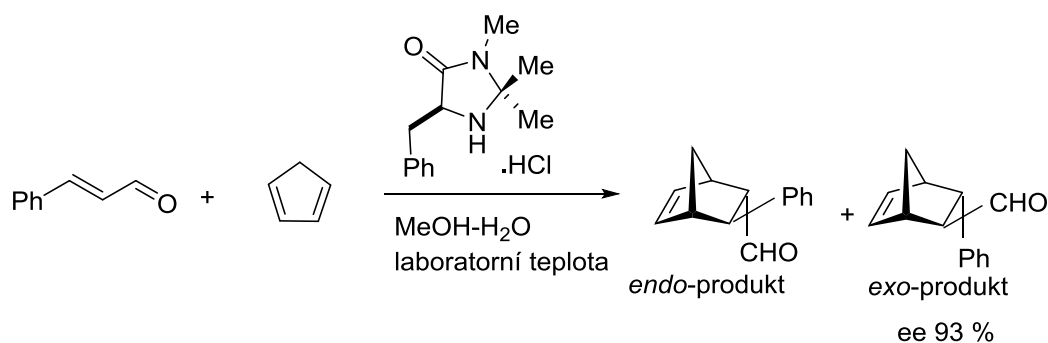


Schéma 6: Dielsova-Alderova reakce cyklopentadienu s cinnamaldehydem.²⁵

Nicméně asymetrické reakce na této podstatě byly známy mnohem dříve. První chirální organokatalytická reakce byla publikována v roce 1912 chemiky Bredigem a Fiskem, nicméně enantioselektivita reakce benzaldehydu s kyanovodíkem byla menší než 10 %.²⁶ V roce 1928 se německý chemik Langenbeck zmínil o „analogiích v katalytických reakcích mezi enzymy a určitými organickými látkami“.²⁷ V 60. letech byla provedena průlomová chirální organokatalytická adice methanolu na fenyl(methyl)keten (schéma 7), u které byla zjištěna vynikající enantioselektivita 74 %.²⁸

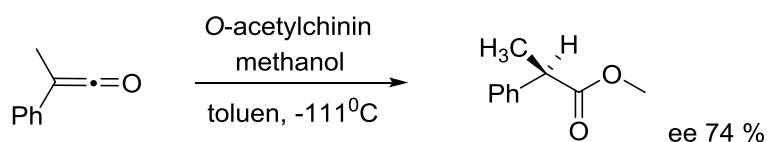


Schéma 7: Organokatalytická adice methanolu na fenyl(methyl)keten.²⁸

Vývoj organokatalýzy pokračoval i v 70. a 80. letech. Tehdy se stal fenomenální organokatalytickou látkou (*S*)-prolin, který byl využit jako chirální katalyzátor v mnoha reakcích např. při Robinsonově anelaci (schéma 8) s vynikající enantioselektivitou 93 %.^{29,30}

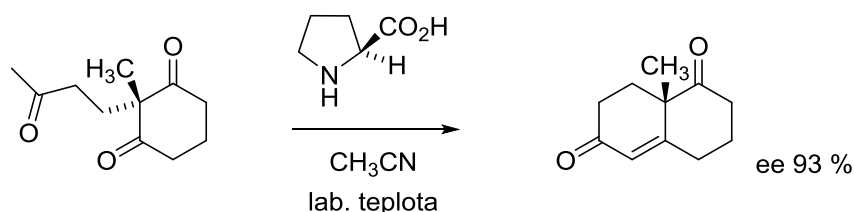


Schéma 8: Robinsonova anelace s využitím katalyzátoru (*S*)-prolinu.^{29,30}

V dalších desetiletích bylo vyvinuto a zkoumáno mnoho nových katalyzátorů např. oxazolidinon odvozený od primárních aminokyselin využitý v Dielsově-Alderově reakci²⁵, dále pak chirální thiomocovina uplatněná v hydrokyanaci iminů³¹, nebo polyaminokyseliny katalyzující chirální epoxidace³²; ve všech případech bylo dosaženo vynikajících enantioselektivit reakcí. Dosud našly organokatalyzátory uplatnění v širokém spektru transformací a stále jsou objevovány nové možnosti pro syntézu dalších katalyzátorů.

Obecně lze většinu organokatalyzátorů rozdělit do čtyř skupin podle jejich možnosti přijímat, nebo poskytovat elektronové páry či elektrony substrátům. Dominantními jsou katalyzátory charakteru Lewisovy báze, které reagují nukleofilním atakem na substrát a zahrnují především aminy. Obdobně katalyzují reakce i Lewisovy kyseliny, do této skupiny spadají též katalyzátory PTC. V současné době se používají také katalyzátory charakteru Brønstedtových bází nebo Brønstedtových kyselin, jejichž katalýza zahrnuje vytvoření vodíkových vazeb.³³

Tranzitní stavy při organokatalytických reakcích lze též rozdělit na kompaktnější (obsahující kovalentní interakce), nebo rozvolněné (obsahující nekovalentní interakce). Velká většina organokatalytických reakcí probíhá přes vytvoření komplexu substrát-katalyzátor se vzájemnými kovalentními vazbami. Typické katalyzátory, které vytvářejí

tyto interakce, jsou na bázi aminů: aminokyseliny, alkaloidy atd. Uplatňují se v reakcích, jako je Mannichova reakce³⁴, Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce³⁵, cyklopropanace³⁶. Naopak nekovalentní interakce zahrnují neutrální komplexace host-hostitel a interakce na základě spojení kyselina-báze mezi katalyzátorem a substrátem. Typickým příkladem nekovalentních interakcí založených na interakci kyselina-báze je katalýza pomocí vodíkových vazeb, nebo deprotonace za PTC podmínkách.³⁷

1.4.3.1 Aminokatalýza

Důležitým odvětvím organokatalýzy je aminokatalýza. Jedná se o katalýzu organických reakcí pomocí sekundárních aminů. Aktivací výchozích látek pomocí aminokatalyzátorů lze docílit mnoha funkcionalizací především karbonylových sloučenin. Obecně se rozlišují čtyři typy aktivace karbonylových sloučenin - α -funkcionalizace (elektrofilní nebo nukleofilní) a funkcionalizace α , β -nenasycených sloučenin (nukleofilní v β -poloze nebo elektrofilní v γ -poloze), jak je vidět na schématu 9.^{38,39}

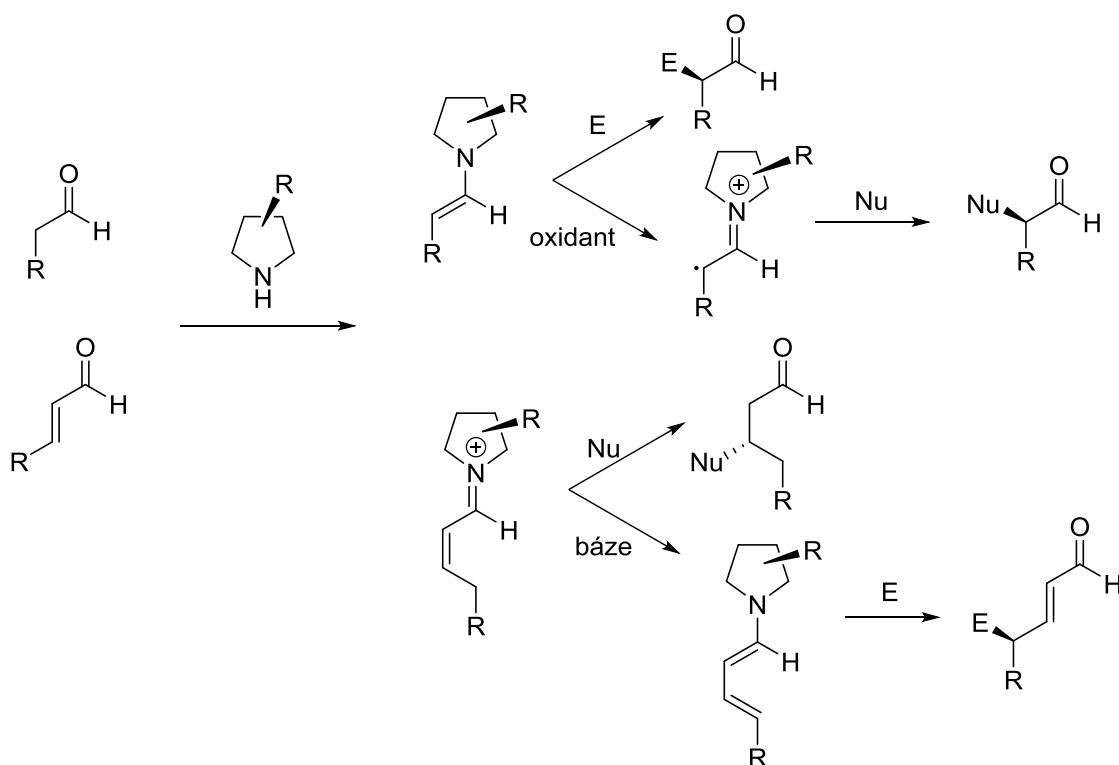


Schéma 9: Funkcionalizace karbonylových sloučenin pomocí aminokatalýzy.³⁹

Důležitými intermediáty v aminokatalytických cyklech jsou především iminiové kationty, iminy a enaminy. Kondenzace aldehydů nebo ketonů s primárními aminy

vytváří iminy (též nazývané Schiffovy báze) nebo se sekundárními aminy tvoří iminiové soli (schéma 10). Tyto intermediáty mají větší elektrofilní charakter než výchozí karbonylové sloučeniny, dochází ke snížení energie LUMO orbitalu iminiového kationtu, čehož se využívá při katalýze.⁴⁰

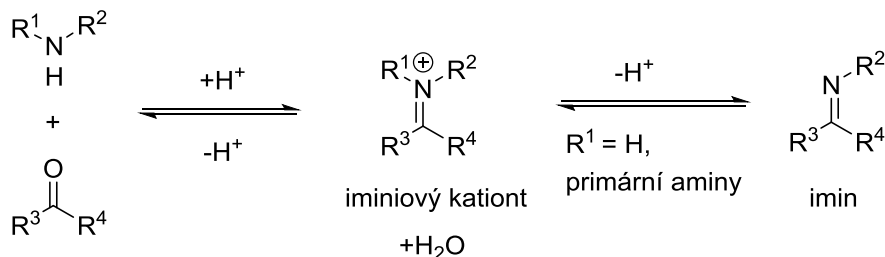


Schéma 10: Tvorba iminů a iminiových kationtů.⁴⁰

Katalýza primárními nebo sekundárními aminy elektrofilní substituce do α -polohy aldehydů a ketonů se nazývá enaminová katalýza. Energie HOMO orbitalu se zvýší a aldehyd se aktivuje, enamin je tedy nukleofilnější (schéma 11).³⁹

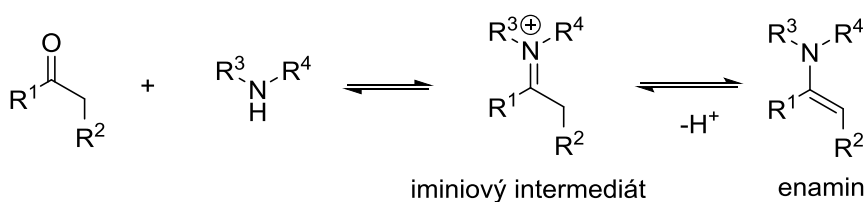
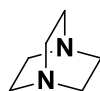


Schéma 11: Tvorba enaminů.³⁹

1.4.3.2 Organokatalyzátory na bázi terciárních aminů

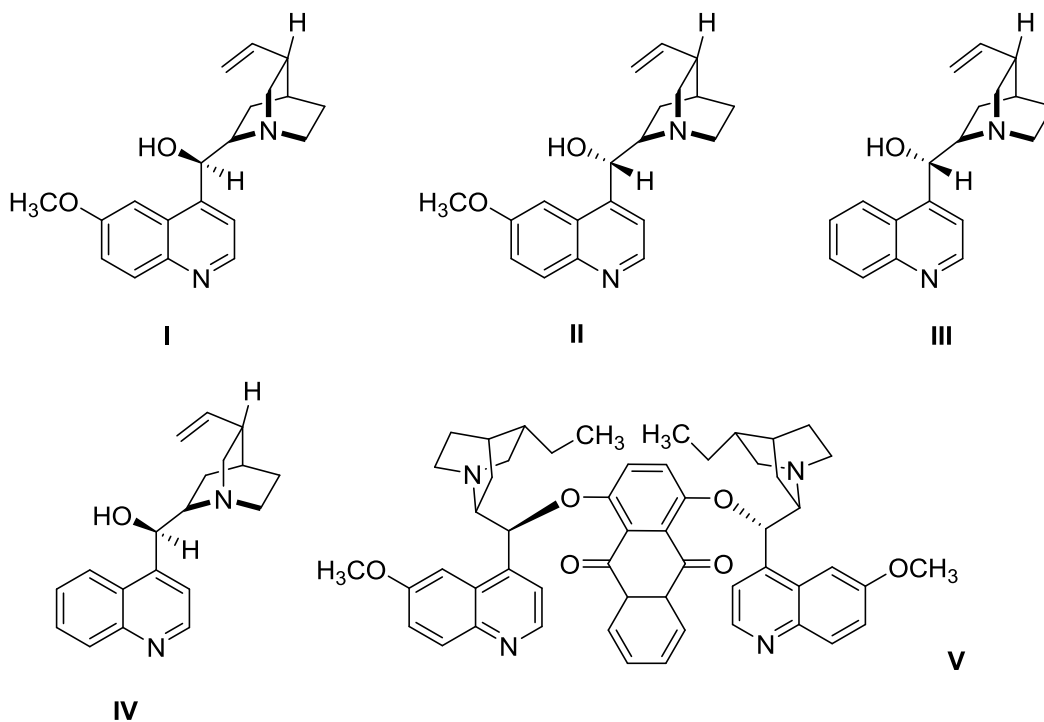
Jak již bylo zmíněno, organokatalyzátory lze rozdělit z hlediska interakce se substrátem na katalyzátory tvořící kovalentní, nebo nekovalentní vazby. U nekovalentních interakcí je substrát přitahován ke katalyzátoru a současně je fixováno jeho asymetrické okolí, což umožňuje přístup reaktantů pouze z jednoho směru, a vznik tedy převážně jednoho enantiomeru. Významnou skupinou jsou tzv. bifunkční katalyzátory (např. chinolinové alkaloidy). Dusíkový atom terciárního aminu aktivuje nukleofil obecnou bazickou katalýzou a současně hydroxylová skupina katalyzátoru aktivuje elektrofil pomocí vodíkových vazeb.¹²

Jako příklad nejčastěji používaného achirálního organokatalyzátoru lze uvést 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO). K substrátu může přistupovat z obou stran, a vytváří tedy racemické produkty (obrázek 4).

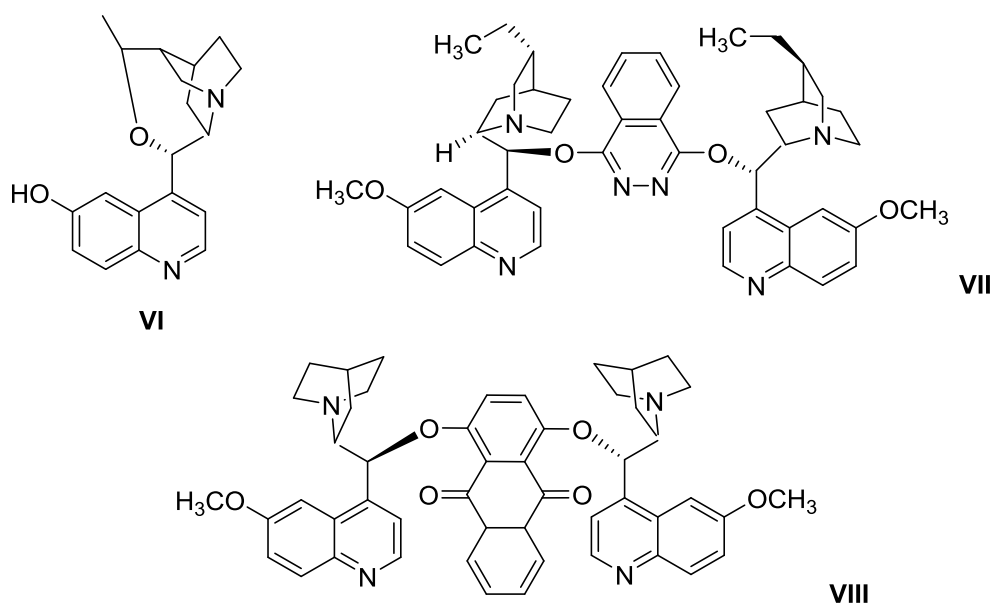


Obrázek 4: Achirální katalyzátor DABCO.

Naopak chirální katalyzátor je takový, který bude řídit přístup na substrát z jedné, nebo druhé strany, bude tedy řídit enantioselektivitu (asymetrickou indukci) reakce. Nejvýznamnějšími organokatalyzátory na bázi terciárních aminů jsou chinolinové alkaloidy, hojně se vyskytující přírodní látky, které existují v pseudoenantiomerních párech. Mezi ně patří chinin (**I**) a chinidin (**II**), cinchonin (**III**) a cinchonidin (**IV**) (obrázek 5a). Dalšími důležitými organokatalyzátory na bázi terciárních aminů jsou (DHQD)₂AQN (**V**), β -isokupreidin (**VI**), (DHQD)₂PHAL (**VII**) a (DHQ)₂AQN (**VIII**) (obrázek 5b).¹²



Obrázek 5a: Významné chirální organokatalyzátory odvozené od chinolinových alkaloidů.



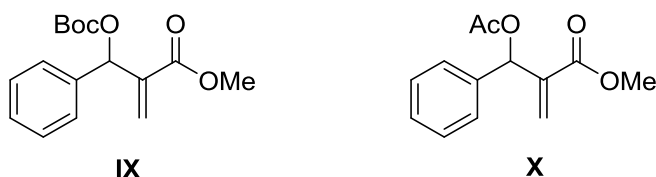
Obrázek 5b: Významné chirální organokatalyzátory odvozené od chinolinových alkaloidů.

1.5. Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce

Baylisova-Hillmanova reakce pojmenována podle svých objevitelů, chemiků A. B. Baylise a M. E. D. Hillmana⁴¹, je známá již od roku 1972, japonský chemik Morita provedl v roce 1968 tuto reakci katalyzovanou fosfiny⁴². Po svém objevení nebyla dlouhou dobu ve středu zájmu organických chemiků, nicméně v současnosti je studována mnoha výzkumnými skupinami po celém světě. Syntéza látky s vytvořením několika funkčních skupin v jediném reakčním kroku (tzv. atom-economy) a dostupnost výchozích látek přispěla k velkému rozvoji a intenzivnímu studiu této významné reakce. Od svého objevení dosáhla vynikajícího zlepšení reakční rychlosti, výtěžků, dospěla ke své enantioselektivní verzi a *aza* obměně, a stala se tak důležitým nástrojem pro organickou syntézu. Produkty Baylisovy-Hillmanovy reakce (B-H reakce) se zařadily mezi významné intermediáty v řadě syntéz např. v totální syntéze sfingofunginu E, který vykazuje imunosupresivní účinky.⁴³

Produktem B-H reakce je allylový alkohol, který se pro potřeby dalších transformací derivatizuje dobře odstupující chránicí skupinou. Jako tzv. B-H adukty (obrázek 6), tedy produkty B-H reakce po přeměně hydroxylové skupiny na dobře odstupující skupinu (nejčastěji -OBoc, nebo -OAc), se označují Baylisovy-Hillmanovy karbonáty (B-H karbonáty) (**IX**) a Baylisovy-Hillmanovy acetáty (B-H acetáty) (**X**).⁴⁴

Tyto B-H adukty jsou významné syntetické reagenty v Michaelově adiční reakci především pro allylové substituce.⁴⁵



Obrázek 6: B-H karbonáty a B-H acetáty.⁴⁴

Na schématu 12 je znázorněna příprava B-H karbonátů, kdy spolu reaguje aldehydová skupina a α,β -nenasycená látka s elektronakceptorní skupinou za přítomnosti katalyzátoru terciárního aminu nebo fosfinu. Následně se derivatizuje hydroxylová skupina pomocí di-*tert*-butyl-dikarbonátu (Boc_2O) za přítomnosti 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridinu (DMAP) a vzniká výsledný produkt B-H karbonát.^{41,45}

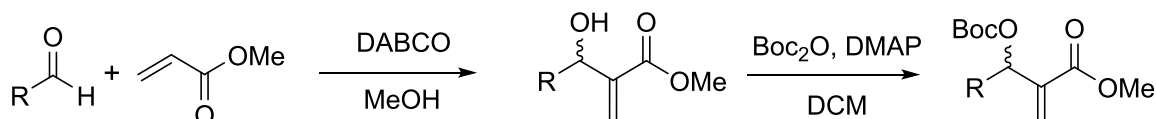


Schéma 12: Příprava racemických B-H karbonátů.^{41,45}

Obměnou této důležité reakce je tzv. *aza*-Baylisova-Hillmanova reakce, ve které se používá místo výchozího aldehydu imin, který je přeměněn na α -methylen- β -aminoderiváty, při použití methyl-akrylátu jsou připraveny β -aminoestery (schéma 13).⁴⁶

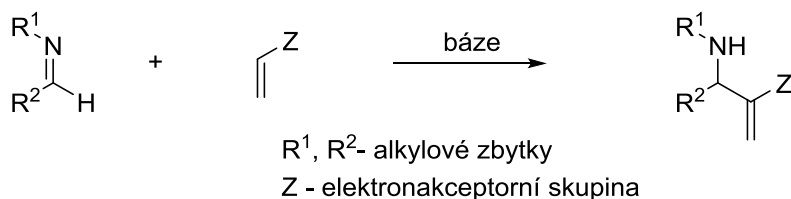


Schéma 13: *aza*-Baylisova-Hillmanova reakce.⁴⁶

1.6. Asymetrická allylová substituce

Významným přínosem B-H karbonátů v organické syntéze je jejich použití v allylových substitucích, při kterých se vytváří nová C-C vazba mezi nukleofilním substrátem a B-H karbonátem.

První pokusy o chirální allylovou substituci jsou spojeny s katalýzou pomocí komplexních sloučenin přechodných kovů. Mechanismus allylové substituce

katalyzovaný komplexní sloučeninou palladia je uveden na schématu 14.⁴⁷ V první fázi katalytického cyklu se koordinuje komplexní sloučenina přechodného kovu na dvojnou vazbu molekuly. Následně dochází k oxidativní adici palladia na palladnatý komplex, čímž se umožní nukleofilní atak činidla na dvojnou vazbu. Poté dochází k reduktivní eliminaci. Poslední krok zahrnuje uvolnění produktu a regeneraci katalyzátoru.

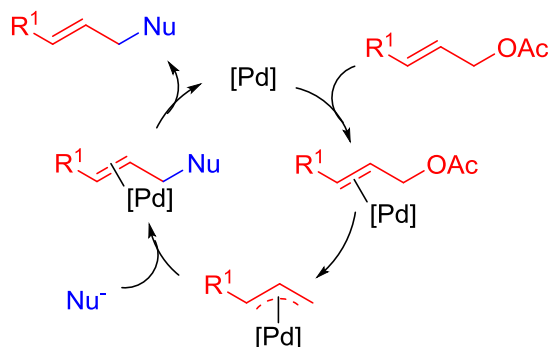


Schéma 14: Allylová substituce katalýzou komplexními sloučeninami palladia.⁴⁷

Již v roce 1977 byla představena první allylová substituce katalyzovaná komplexními sloučeninami palladia. Bylo dosaženo vynikající enantioselektivity reakce 93 % (schéma 15).⁴⁸

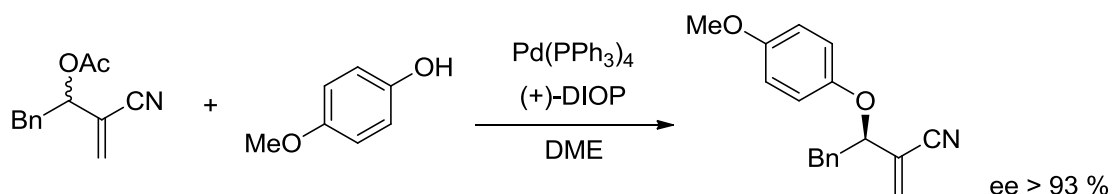


Schéma 15: První asymetrická allylová substituce.⁴⁸

Později využila výzkumná skupina profesora Trosta komplexní sloučeniny palladia při konstrukci furachinocinového jádra. Furachinociny jsou skupinou antibiotik vykazující antihypertenzivní a antikoagulační účinky. První krokem při této syntéze je asymetrická allylová substituce 2-jodresorcinolu na B-H acetáty (schéma 16).⁴⁹

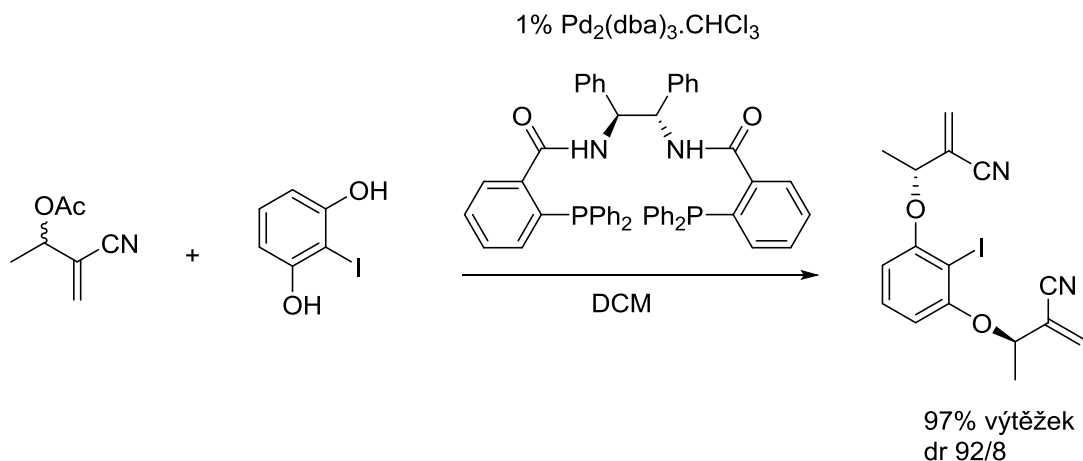


Schéma 16: Chirální allylová substituce při syntéze furachinocinového jádra.⁴⁹

První organokatalytické práce týkající se allylové substituce B-H aduktů byly provedeny týmem profesora Basavaiha za použití chirálního katalyzátoru chinidinu a stechiometrického množství Lewisovy báze, nicméně enantioselektivita této reakce byla nízká.⁵⁰ Výzkumná skupina profesora Kima vyzkoušela v roce 2002 chirální allylovou substituci pro kinetické rozlišení B-H acetátů pomocí $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, enantioselektivita reakce byla zjištěna 84 % (schéma 17).⁵¹

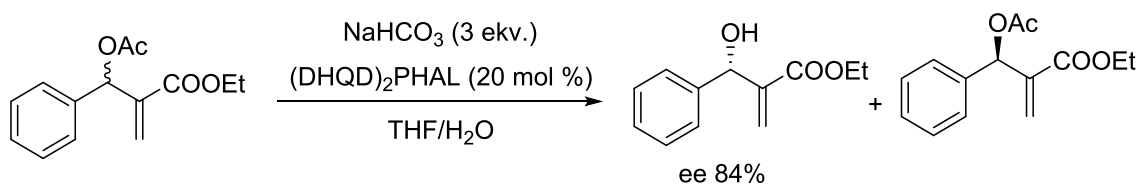


Schéma 17: První chirální allylová substituce B-H acetátů.⁵¹

První organokatalytická chirální allylová substituce B-H karbonátů byla provedena v roce 2004 v týmu profesora Lu za přítomnosti β -isokupreidinu s enantiomerním přebytkem 61 % (schéma 18).⁵²

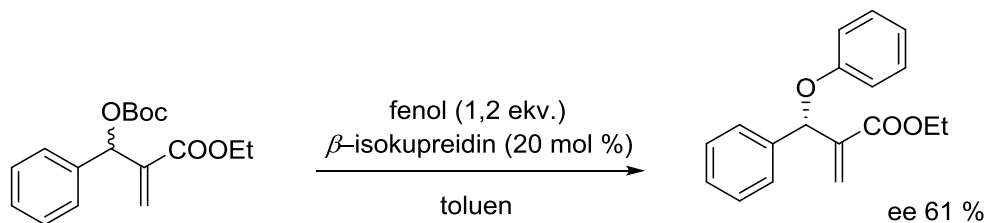


Schéma 18: První chirální allylová substituce B-H karbonátů.⁵²

V dalších letech byla intenzivně studována tato problematika, byly provedeny experimenty s C-nukleofily, jako jsou α,α -kyanofenylacetáty⁴⁵, α,α -dikyanoalkeny⁵³, které byly využity pro přípravu cyklických produktů, oxindoly⁵⁴, butenolidy⁵⁵, allylické

sulfony⁵⁶, benzofuran-2-ony⁵⁷, fluorované sulfony⁵⁸, oxazolony⁵⁹, trifluoromethylové skupiny⁶⁰, indeny⁶¹, ale i *N*-nukleofily, jako jsou indoly⁶² (schéma 19), ftalimidy⁶³, enaminy⁶⁴, dále pak i s *O*-nukleofily např. peroxidy⁶⁵, voda⁶⁶ a experimenty s fosfin-oxidy⁶⁷. Neméně významná byla i [3+2] cykloadice methylenindolinů s B-H karbonáty⁶⁸. Ve všech těchto případech se B-H karbonáty ukázaly jako excelentní sloučeniny pro přípravu enantiomerně čistých látek.

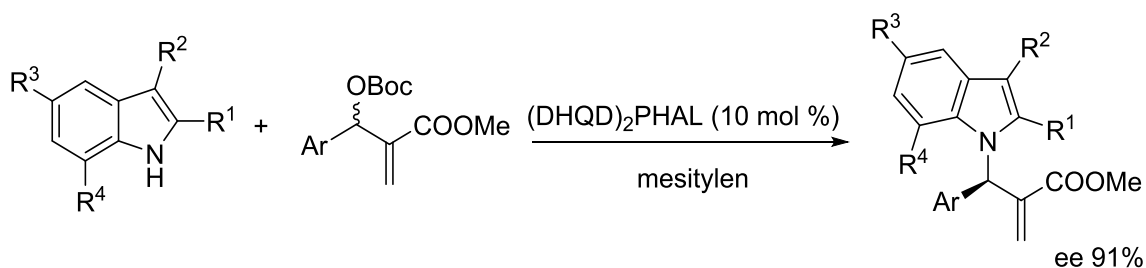


Schéma 19: Asymetrická allylační reakce B-H karbonátů s indolem.⁶²

Na schématu 20 je znázorněn mechanismus asymetrické organokatalytické allylové substituce B-H karbonátů. V první kroku dochází k Michaelově adici terciárního aminového katalyzátoru (**1**) na dvojnou vazbu B-H karbonátu (**2**) za vzniku enolátu (**I**). Následně dojde k odstoupení chránicí skupiny BocO⁻ jako CO₂ a *tert*-butoxidového aniontu a vzniku intermediátu - Michaelova akceptoru (**II**). Poté dochází k ataku ve smyslu 1,4-konjugované adice na intermediát (**II**), vytvoří se nová vazba mezi nukleofilním činidlem a B-H karbonátem a vznikne intermediát (**III**). Poslední krok zahrnuje uvolnění produktu (**4**) a regeneraci katalyzátoru (**1**).

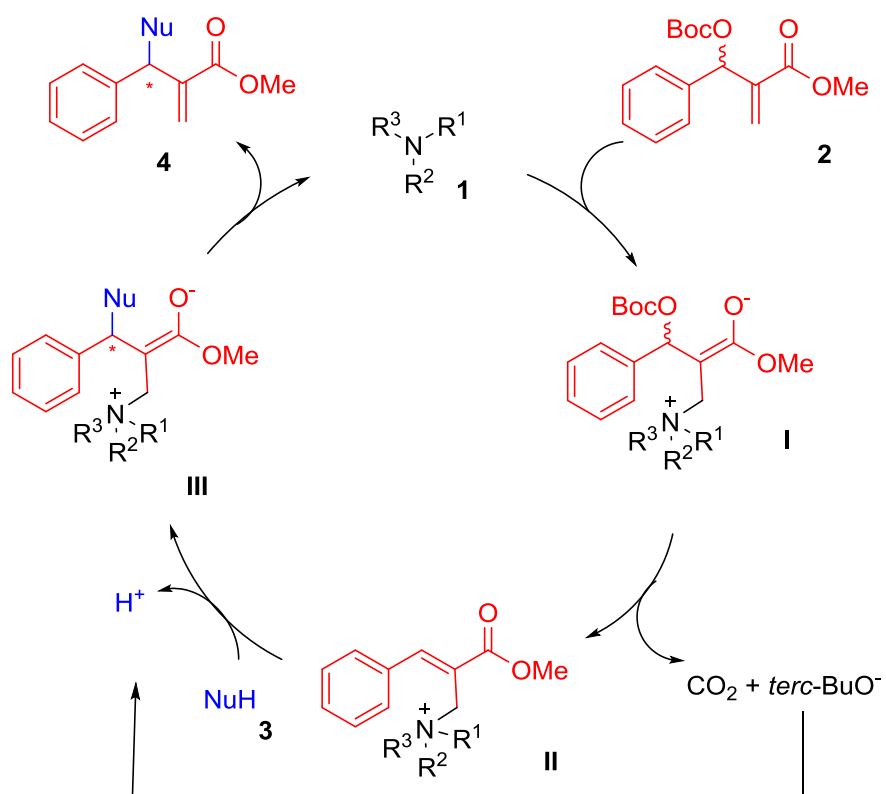


Schéma 20: Mechanismus organokatalytické allylové substituce B-H karbonátů.⁴⁴

2. CÍLE PRÁCE

Obecným cílem této diplomové práce byla příprava a využití B-H karbonátů pro organokatalytické allylační reakce stericky náročných nukleofilů vedoucích k tvorbě enantiomerně čistých látek obsahujících kvartérní, popř. terciární uhlíkaté centrum. Tento obecný cíl zahrnuje několik dílčích kroků:

- Příprava komerčně nedostupných výchozích B-H karbonátů.
- Syntéza komerčně nedostupných substrátů vhodných pro allylační reakce na B-H karbonáty.
- Provedení modelových reakcí B-H karbonátů a navržených nukleofilů.
- Optimalizace a vymezení rozsahu použití allylační reakce B-H karbonátů.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Tato diplomová práce byla zaměřena na přípravu chirálních produktů vzniklých organokatalytickou allylovou substitucí B-H karbonátů vhodně zvolenými substráty - α -azidoketony (azidoacetofenonem **4**, 2-azido-1-indanonem **9**), deriváty odvozených od *N*-fenylrhodaninu **10**, **12** a allylmalononitrilem **17** (schéma 21).

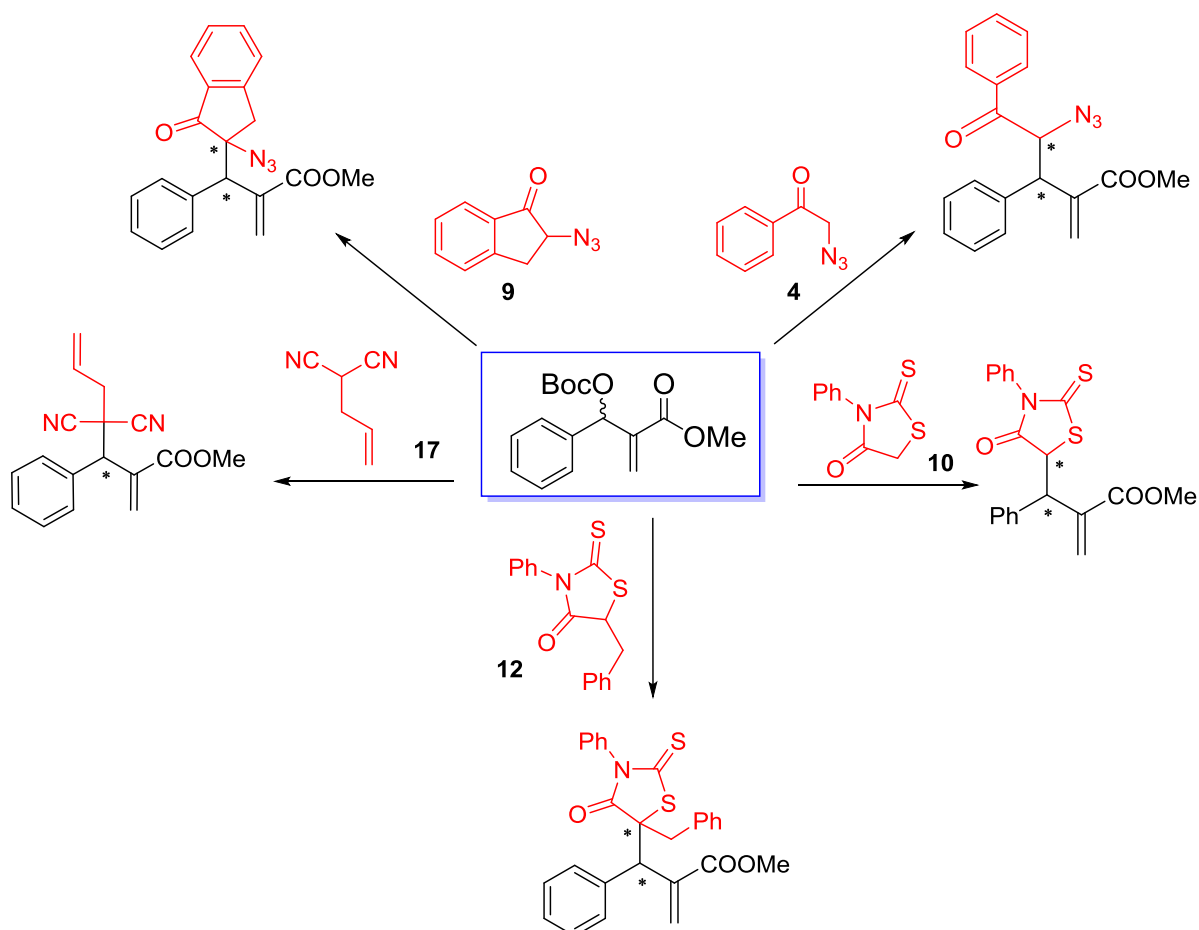


Schéma 21: Substráty pro organokatalytické allylové substituce B-H karbonátů.

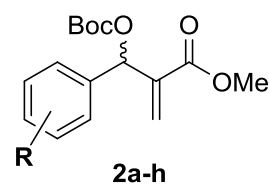
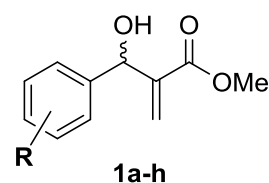
3.1. Příprava B-H karbonátů

V první části této práce byly syntetizovány výchozí B-H karbonáty podle postupu publikovaného v literatuře⁴⁵ (viz schéma 12, str. 23). B-H karbonáty byly připraveny s různými elektronakceptorními či elektrondonorními funkčními skupinami na benzenovém jádře v *ortho*, *meta* i *para* poloze.

Výtěžky B-H reakce a následné přípravy B-H karbonátů jsou uvedeny v tabulce 1. Výtěžky B-H reakcí jsou vysoké, v případě přípravy B-H karbonátů jsou též uspokojivé. Byly pozorovány nižší výtěžky 59 % a 45 % u *o*-NO₂ a *o*-Br substituentů, naopak příprava B-H karbonátů s *p*-NO₂ a *p*-CH₃ substituenty poskytla výtěžky reakcí 73 % a 74 %. Lze usoudit, že ze sterického hlediska je v případě *ortho* substituentů příprava B-H karbonátů náročnější než v případě *para* substituentů.

Tabulka 1: Připravené produkty B-H reakce a B-H karbonáty s různými funkčními skupinami a s izolovanými výtěžky.

Substituent (R)	Výtěžek - allylový alkohol (%)	Výtěžek - B-H karbonát (%)
H	79 (1a)	66 (2a)
<i>p</i> -CH ₃	62 (1b)	74 (2b)
<i>p</i> -NO ₂	68 (1c)	73 (2c)
<i>p</i> -Br	85 (1d)	60 (2d)
<i>o</i> -Br	95 (1e)	59 (2e)
<i>o</i> -NO ₂	89 (1f)	45 (2f)
<i>o</i> -Cl	87 (1g)	69 (2g)
<i>m</i> -Br	92 (1h)	62 (2h)



3.2. Syntéza substrátů

Bylo zvoleno pět substrátů vhodných pro allylační reakce B-H karbonátů. Substráty byly navrženy tak, aby nejprve byla vyzkoušena modelová reakce stericky méně náročného substrátu s B-H karbonáty (azidoacetofenon, *N*-fenylrhodanin) a následně zvolen příbuzný, ale stericky náročnější substrát (2-azido-1-indanon, 5-benzyl-*N*-fenylrhodanin), který by umožnil v reakci s B-H karbonáty vytvoření kvartérního uhlíkatého centra.

Tyto navržené substráty (mimo *N*-fenylrhodaninu) nejsou komerčně dostupné a bylo nutné je nejprve připravit.

3.2.1 α -Azidoketony

Jako vhodné substráty pro organokatalytické allylové substituce B-H karbonátů byly nejprve vybrány karbonylové sloučeniny s azidovou skupinou v α -poloze. K vybraným α -azidoketonům patřil stericky méně náročný azidoacetofenon a 2-azido-1-indanon jako stericky náročnější látka. Produkty allylové substituce α -azidoketonů mohou sloužit k přípravě α -alkylidenlaktamů za použití reakční sekvence redukce-cyklizace (schéma 22).

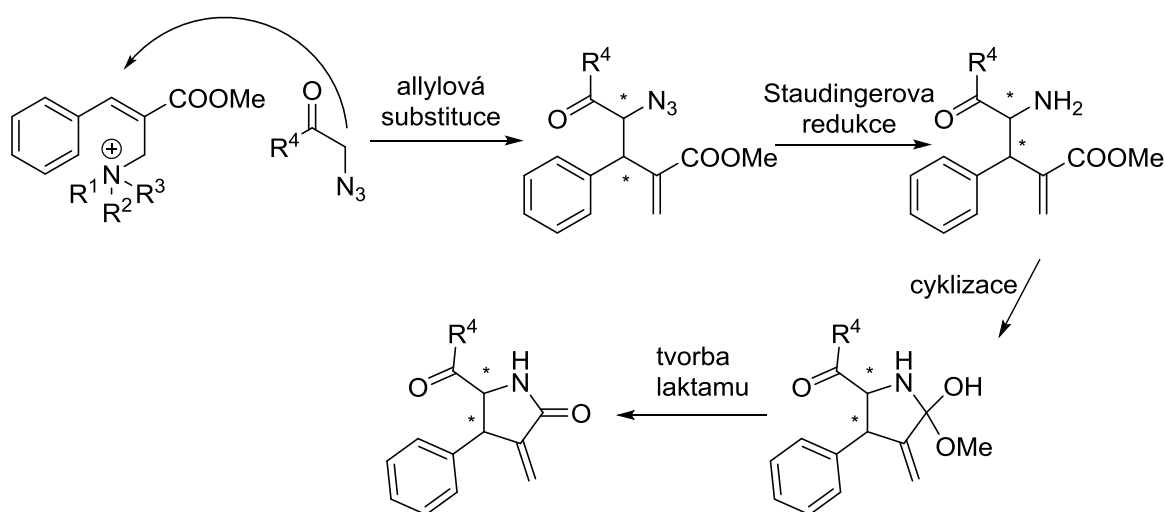


Schéma 22: Navržená syntéza α -alkylidenlaktamů za využití α -azidoketonů.

Nejdříve byl syntetizován azidoacetofenon **4** z výchozího bromacetofenonu **3** reakcí s azidem sodným v acetonu.⁶⁹ Látka **4** byla izolována ve výtěžku 77 % (schéma 23).

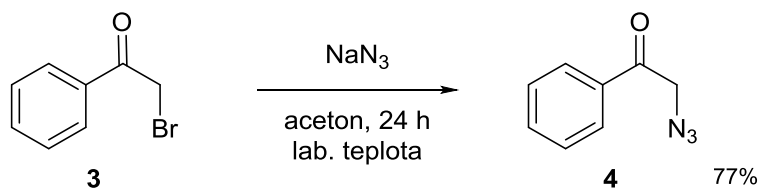


Schéma 23: Příprava azidoacetofenonu **4**.⁶⁹

Další sloučeninou s azidovou skupinou v α -poloze navrženou pro vytvoření kvartérního centra v allylové substituci B-H karbonátů byl 2-azido-1-indanon **9**. Tento α -azidoketon **9** byl připraven dle sekvence *O*-tosylace/azidace. V první fázi této dvoukrokové syntézy (schéma 24) bylo nutné připravit činidlo hydroxy(tosyloxy)jodbenzen **6** pro *O*-tosylaci. Látka **6** byla syntetizována z výchozího

jodbenzendiacetátu **5** a *p*-TsOH v acetonitrilu za laboratorní teploty ve výtěžku 55 %.⁷⁰ Následně se tato sloučenina hypervalentního jódu **6** použila pro zavedení tosyloxy skupiny na 1-indanon **7**.⁷¹ 2-Tosyloxy-1-indanon **8** byl získán po chromatografickém čištění ve výtěžku 69 %. Druhý krok této syntézy zahrnoval azidaci připravené látky **8** při laboratorní teplotě v acetonitrilu na 2-azido-1-indanon **9**.⁷² Látka **9** byla izolována po chromatografickém čištění ve výtěžku 38 %. V rámci optimalizace reakce bylo využito mikrovlnného reaktoru a ultrazvukových vln, nicméně žádná z těchto metod nepomohla ke zvýšení výtěžku azidace látky **8**.

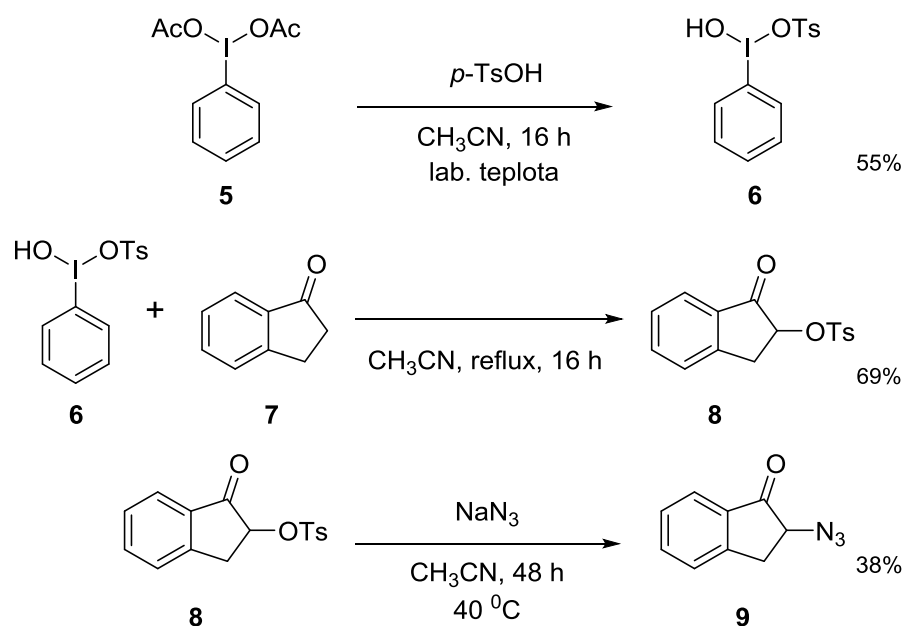


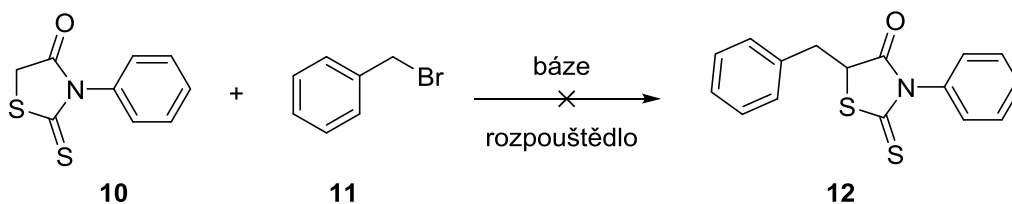
Schéma 24: Příprava 2-azido-1-indanonu **9**.^{70,71,72}

3.2.2 Deriváty *N*-fenylrhodaninu

Jako další vhodné substráty pro allylační reakce B-H karbonátů byly vybrány deriváty *N*-fenylrhodaninu. Tato látka byla zvolena vzhledem k tomu, že se jedná o privilegovanou farmaceutickou strukturu, je zahrnuta do základního výzkumu.

N-Fenylrhodanin **10** byl pro potřeby reakce s B-H karbonáty modifikován v α -poloze zavedením alkylové (benzylové) skupiny. Nejprve byly použity metody pro přímou benzylaci v bazickém prostředí pomocí benzylbromidu **11**. Nicméně nedošlo k tvorbě produktu, a to ani za PTC podmínek⁷³ (tabulka 2).

Tabulka 2: Přímá benzylace *N*-fenylrhodaninu **10** v bazickém prostředí pomocí benzylbromidu **11**.



Použitá báze	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Konverze (%) ^a
NaH	THF	25	-
NaH	THF	reflux	-
<i>t</i> -BuOK v <i>t</i> -BuOH	THF	70	-
K ₂ CO ₃	THF	25	-
PTC podmínky (50 % roztok KOH, TBAB)	toluen	25	-

^a Určeno podle ¹H NMR reakční směsi.

Proto bylo následně přikročeno k metodice, ve které byl nejdříve připraven benzylidenový derivát **14** a následně zredukován pomocí LiBH₄ na benzylový derivát *N*-fenylrhodaninu. Příprava 5-benzyliden-*N*-fenylrhodaninu **14** byla provedena pomocí Knoevenagelovy kondenzace.⁷⁴ K benzaldehydu **13** za přítomnosti kyseliny octové, piperidinu a molekulových sít 3 Å pro dehydrataci byl přidán *N*-fenylrhodanin **10**, krystalický benzylidenový derivát **14** byl získán ve výtěžku 80 %. Následně byla látka **14** zredukována pomocí LiBH₄ za refluxu na 5-benzyl-*N*-fenylrhodanin **12**. Redukce byla provedena ve směsi rozpouštědel THF/pyridin s výtěžkem 27 % po chromatografickém přečištění (schéma 25). Nízký výtěžek redukční reakce může být pravděpodobně způsoben bočnou reakcí rhodaninového skeletu, při které dochází k nukleofilnímu otevírání pětičlenného cyklu za tvorby acyklických produktů. Tento nízký výtěžek byl zaznamenán i v literatuře.⁷⁵

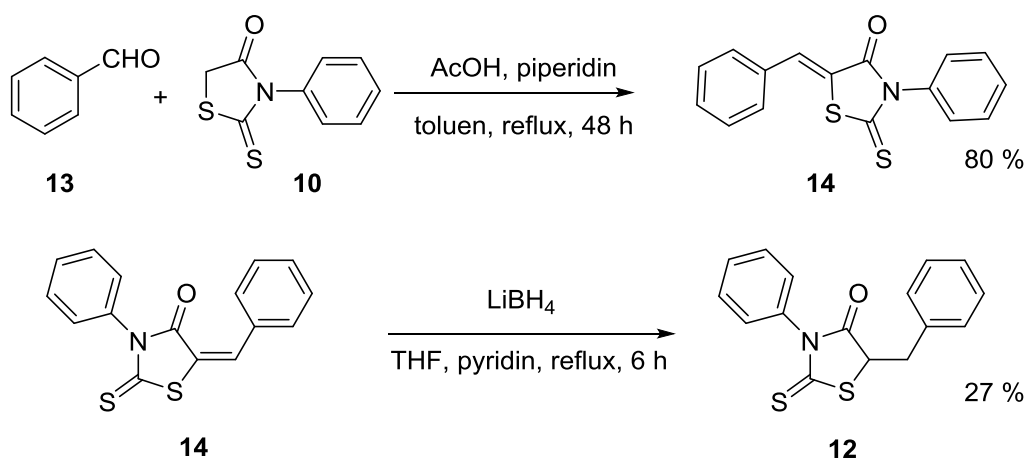


Schéma 25: Příprava 5-benzyl-*N*-fenylrhodaninu.⁷⁴

Bylo vyzkoušeno několik postupů pro zvýšení výtěžku redukční reakce. Porovnáním komerčního redukčního činidla a činidla připraveného *in situ* lze říci, že obě metody dosáhly prakticky stejného výsledku. Ze srovnání výsledků reakce za různých reakčních teplot je zřejmé, že reakci je možné uskutečnit pouze za refluxu (tabulka 3). Částečného zlepšení výtěžku bylo dosaženo použitím čerstvě destilovaného THF ze směsi Na/benzofenon, nicméně všechny tyto modifikace nezvýšily významným způsobem výtěžek reakce.

Tabulka 3: Použité metody pro zvýšení výtěžku redukce 5-benzyliden-*N*-fenylrhodaninu.

LiBH ₄	Reakční čas (h)	Teplota (°C)	Výtěžek (%)
<i>in situ</i>	2	reflux	19
	22	reflux	27
	16	60	-
komerční	4	reflux	14
	72	60	-
	4	reflux (dest. THF)	27
	48	reflux (dest. THF)	-

3.2.3 Allylmalononitril

Allylmalononitril **17** byl navržen jako vhodný substrát pro allylovou substituci na B-H karbonáty, neboť přítomnost dvojných vazeb na karbonátu a na substrátu nabízí možnost tvorby cyklických produktů za využití metathese (schéma 26).

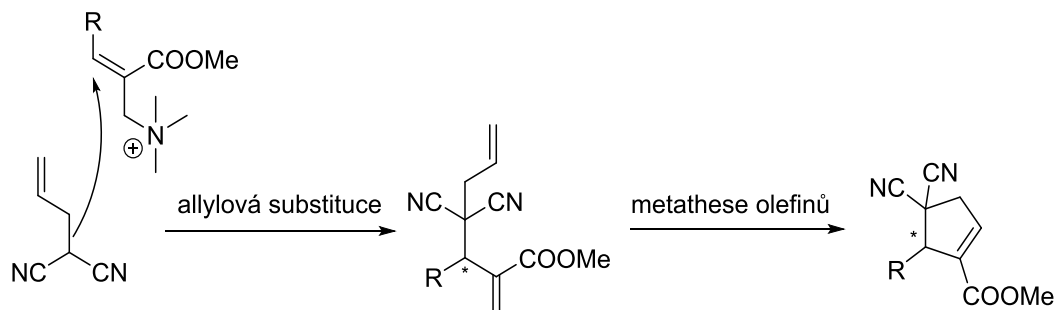


Schéma 26: Navržená syntéza cyklických sloučenin za využití allylové substituce allylmalononitrilu na B-H karbonáty.

Allylmalononitril **17** byl připraven z malononitrilu **15** a allylbromidu **16** v bazickém prostředí za přítomnosti TBAB bez účasti rozpouštědla (schéma 27).⁷⁶ Po chromatografickém čištění bylo izolováno 62 % látky **17**.

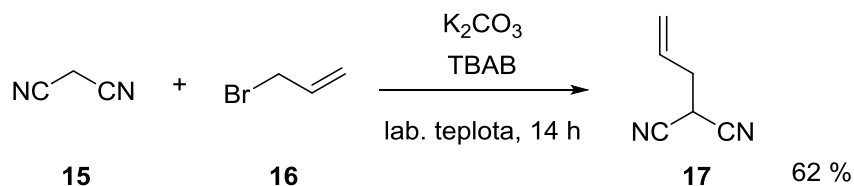


Schéma 27: Příprava allylmalononitrilu **17**.⁷⁶

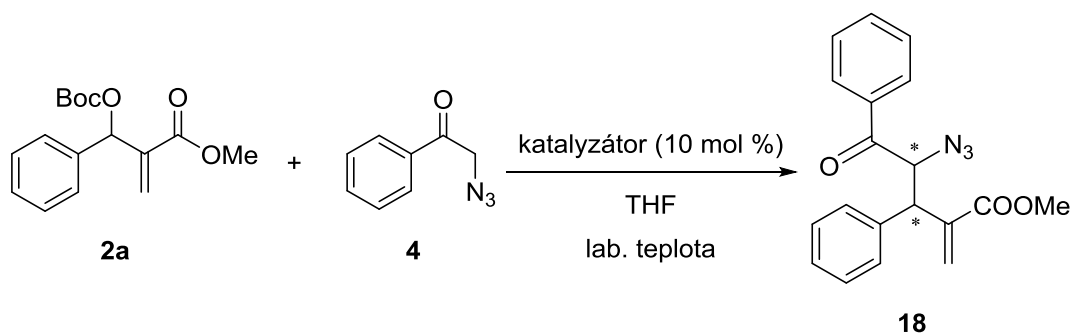
3.3. Optimalizace a vymezení rozsahu použití organokatalytické allylové substituce

Jak bylo výše uvedeno, substráty pro allylace B-H karbonátů byly vybrány tak, aby po připojení substrátu byla dále možnost transformace produktu na cyklické (popř. heterocyklické) sloučeniny pomocí funkčních skupin substrátů a B-H karbonátů, s výjimkou *N*-fenylrhodaninu a jeho benzylového derivátu, které jsou heterocyklickými sloučeninami.

3.3.1. Produkty allylační reakce B-H karbonátů s α -azidoketony

Allylová alkylace B-H karbonátů α -azidoketony byla za katalýzy chirálními katalyzátory neúspěšná. Reakcí azidoacetofenonu **3** byl získán pouze produkt, kdy byl použit jako katalyzátor DABCO (tabulka 4). Může to být způsobeno jeho menšími sterickými nároky v porovnání s chinuklidinovým skeletem chirálních katalyzátorů odvozených od chinolinových alkaloidů popř. v porovnání se stericky objemnými Sharplesovými katalyzátory - (DHQD)₂AQN, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂AQN.

Tabulka 4: Vliv katalyzátorů na reakci B-H karbonátu **2a** s azidoacetofenonem **4**.



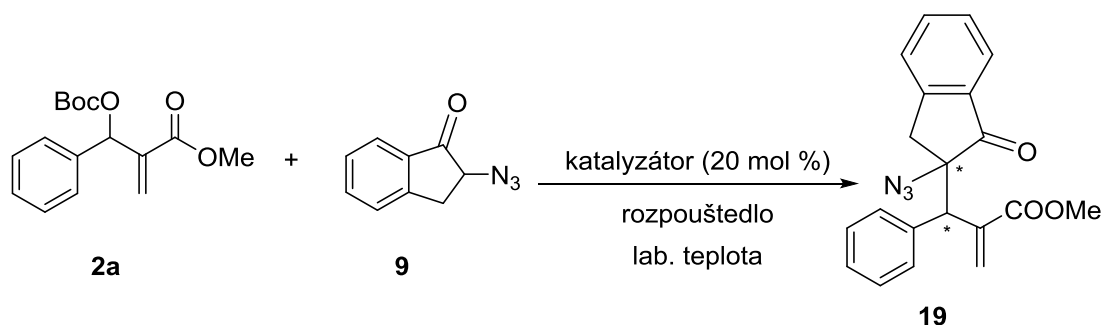
Reakce	Katalyzátor	Čas (dny)	Konverze (%) ^a	Výtěžek (%) ^b
1	DABCO	1	100	68
2	chinin	7	-	-
3	chinidin	7	-	-
4	β -isokupreidin	7	-	-
5	cinchonin	7	-	-
6	cinchonidin	7	-	-
7	(DHQD) ₂ AQN	7	-	-
8	(DHQD) ₂ PHAL	7	-	-
9	(DHQ) ₂ AQN	7	-	-

^a Určeno podle ¹H NMR reakční směsi. ^b Izolovaný výtěžek.

Po neúspěšné allylové alkylaci B-H karbonátů azidoacetofenonem **4** byla prozkoumána reaktivita 2-azido-1-indanonu **9** vůči B-H karbonátům. Vzhledem k vyšší rigiditě indanového skeletu jsme očekávali vyšší diastereoselektivní a enantiomerní přebytek vznikajícího produktu. Avšak ani v tomto případě použití chirálních

katalyzátorů (chininu), ani katalyzátoru DABCO nevedlo k požadované transformaci (tabulka 5).

Tabulka 5: Vliv katalyzátorů na reakci B-H karbonátů **2a** s 2-azido-1-indanonem **9**.



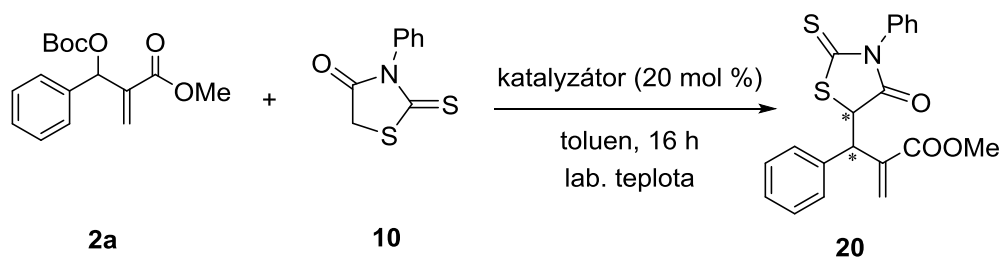
Reakce	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Konverze (%) ^a	Čas (dny)	Výtěžek (%)
1	DABCO	THF	-	4	-
2	chinin	THF	-	7	-
3	chinin	toluen	-	7	-

^a Určeno podle ¹H NMR reakční směsi.

3.3.2. Produkty allylační reakce B-H karbonátů s deriváty *N*-fenylrhodaninu

Dále jsme se věnovali allylačním reakcím *N*-fenylrhodaninu **10** s B-H karbonáty. Přestože reakce B-H karbonátů za katalýzy DABCO (výtěžek 99 %) a β -isokupreidinu (výtěžek 80 %) s touto heterocyklickou sloučeninou proběhla, vlivem epimerace kyselého α -vodíku vedle karbonylové skupiny došlo ke změně diastereoselektivity reakce během separace. Diastereoselektivita reakce se změnila v případě DABCO z 4:1 během reakce na 9:1 po chromatografickém čištění. V případě β -isokupreidinu proběhla změna diastereoselektivity reakce z 5:1 pozorovaných během reakce na 3:1 po sloupcové chromatografii. Enantiomerní přebytek byl u minoritního diastereomeru 36 % a u majoritního diastereomeru 60 % (tabulka 6).

Tabulka 6: Výtěžek a enantioselektivita reakce B-H karbonátů s *N*-fenyrlhodaninem.

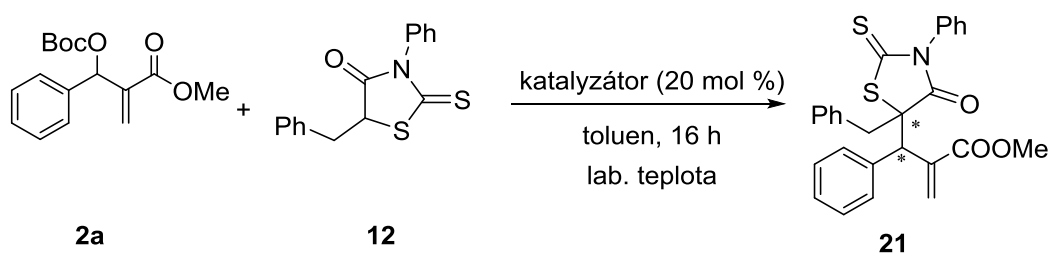


Reakce	Katalyzátor	Výtěžek (%) ^a	<i>d_r</i> ^b	ee (%) ^c
1	DABCO	99	4:1	-
2	β -isokupreidin	80	5:1	36/60

^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno podle ¹H NMR reakční směsi. ^c Určeno podle HPLC.

Z důvodu epimerace v případě *N*-fenyrlhodaninu jsme dále přikročili k náhradě vodíku benzylovou funkční skupinou (viz kapitola 3.2.2). Produkt **21** byl získán po chromatografickém čištění ve výtěžku 75 % za přítomnosti DABCO s diastereoselektivitou reakce 2:1. V případě β -isokupreidinu byl získán produkt **21** po chromatografickém čištění ve výtěžku 69 % s diastereoselektivitou reakce 2:1. Změřená enantioselektivita reakce byla u majoritního diastereomeru 44 %, u minoritního diastereomeru 16 % (tabulka 7).

Tabulka 7: Enantioselektivita a výtěžek reakce B-H karbonátů s 5-benzyl-*N*-fenyrlhodaninem.



Reakce	Katalyzátor	Výtěžek (%) ^a	<i>d_r</i> ^b	ee (%) ^c
1	DABCO	75	2:1	-
2	β -isokupreidin	69	2:1	16/44

^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno podle ¹H NMR reakční směsi. ^c Určeno podle HPLC.

3.3.3. Produkty allylační reakce B-H karbonátů s allylmalononitrilem

Dalším substrátem, který byl použit v reakcích s B-H karbonáty, byl allylmalononitril **17**. Z dosud získaných poznatků vykazoval největších aktivit chirální katalyzátor β -isokupreidin, proto byl jako jediný chirální katalyzátor použit v allylačních reakcích B-H karbonátů s allylmalononitrilem.

Reakce B-H karbonátů s allylmalononitrilem byly studovány z hlediska vymezení rozsahu použití reakce, neboť z dosud zjištěných poznatků jsou podmínky reakce optimalizovány (lab. teplota, toluen, β -isokupreidin, poměr výchozích látek 1:1). Z hlediska vymezení rozsahu použití reakce byl sledován vliv funkčních skupin na benzenovém jádře B-H karbonátů. U *o*-NO₂ a *o*-Cl substituentů byla pozorována namísto allylové substituce konkurenční 1,4-konjugovaná adice B-H karbonátů (schéma 28).

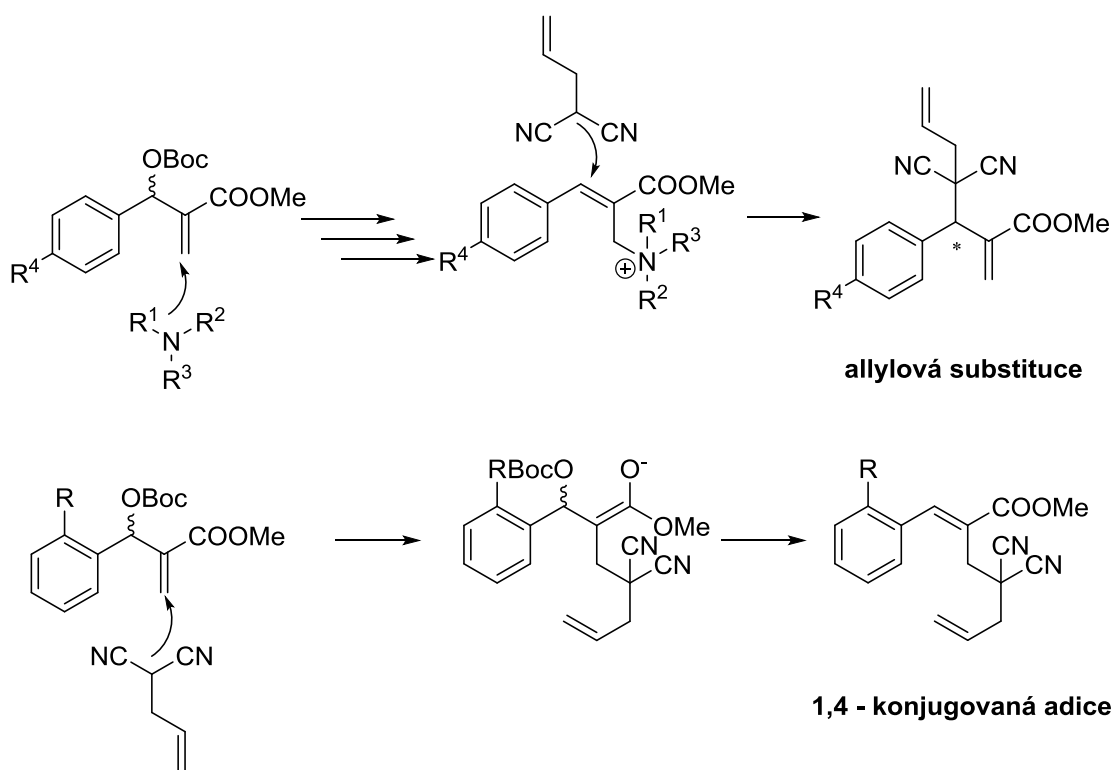
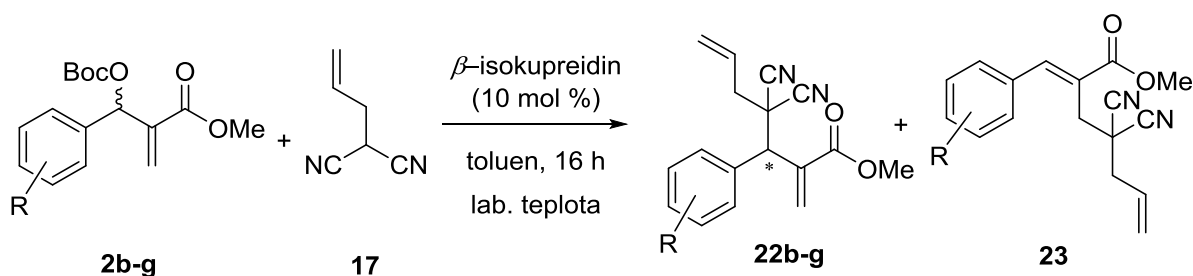


Schéma 28: Allylové substituce a konkurenční 1,4-konjugovaná adice B-H karbonátů.

Výrazně vyššího enantiomerního přebytku 72 % se dosáhlo v případě elektrondonorních substituentů na benzenovém jádře (*p*-CH₃), též bromsubstituované produkty byly připraveny s enantioselektivitou reakce 54 % pro *para* substituovaný a 55 % pro *ortho* substituovaný (tabulka 8). Naopak u elektronakceptorních substituentů,

jako je *o*-NO₂ funkční skupina, byla pozorována nižší enantioselektivita reakce 40 %. Výťažky reakcí byly nejlepší v případě *p*-NO₂ a *p*-CH₃ substituentů (88 % a 72 %). Produkt s *p*-Br substituentem byla získán ve výtěžku 51 %. Naopak nízkého výtěžku allylové substituce bylo dosaženo pro *o*-Br funkční skupinu, kdy bylo izolováno pouze 36 %. Nízký výtěžek je pravděpodobně způsoben konkurenční 1,4-konjugovanou adicí, která významným způsobem zasáhla do průběhu reakce B-H karbonátů nejen s *o*-Br substituentem, ale dominantní reakcí byla především pro *o*-NO₂ a *o*-Cl funkční skupiny. Převaha 1,4-konjugované adice může být způsobena sterickým bráněním allylové pozice pro atak substrátu, jak je vidět ze schématu 28. U *o*-NO₂ substituentu byl dominantním produkt 1,4-konjugované adice (ve výtěžku 37 %) a požadovaný produkt allylové substituce nebyl izolován. V případě *o*-Cl funkční skupiny se nepodařilo od sebe separovat produkty allylové substituce a 1,4-konjugované adice.

Tabulka 8: Vliv funkčních skupin B-H karbonátů na enantioselektivitu a výtěžek reakce.



Reakce	Funkční skupina (R)	Označení produktu	Výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	<i>p</i> -CH ₃	22b	72	72
2	<i>p</i> -Br	22d	51	54
3	<i>o</i> -Br	22e	36	55
4	<i>p</i> -NO ₂	22c	88	40
5	<i>o</i> -NO ₂	23	37	-
6	<i>o</i> -Cl	-	Směs ^c	-

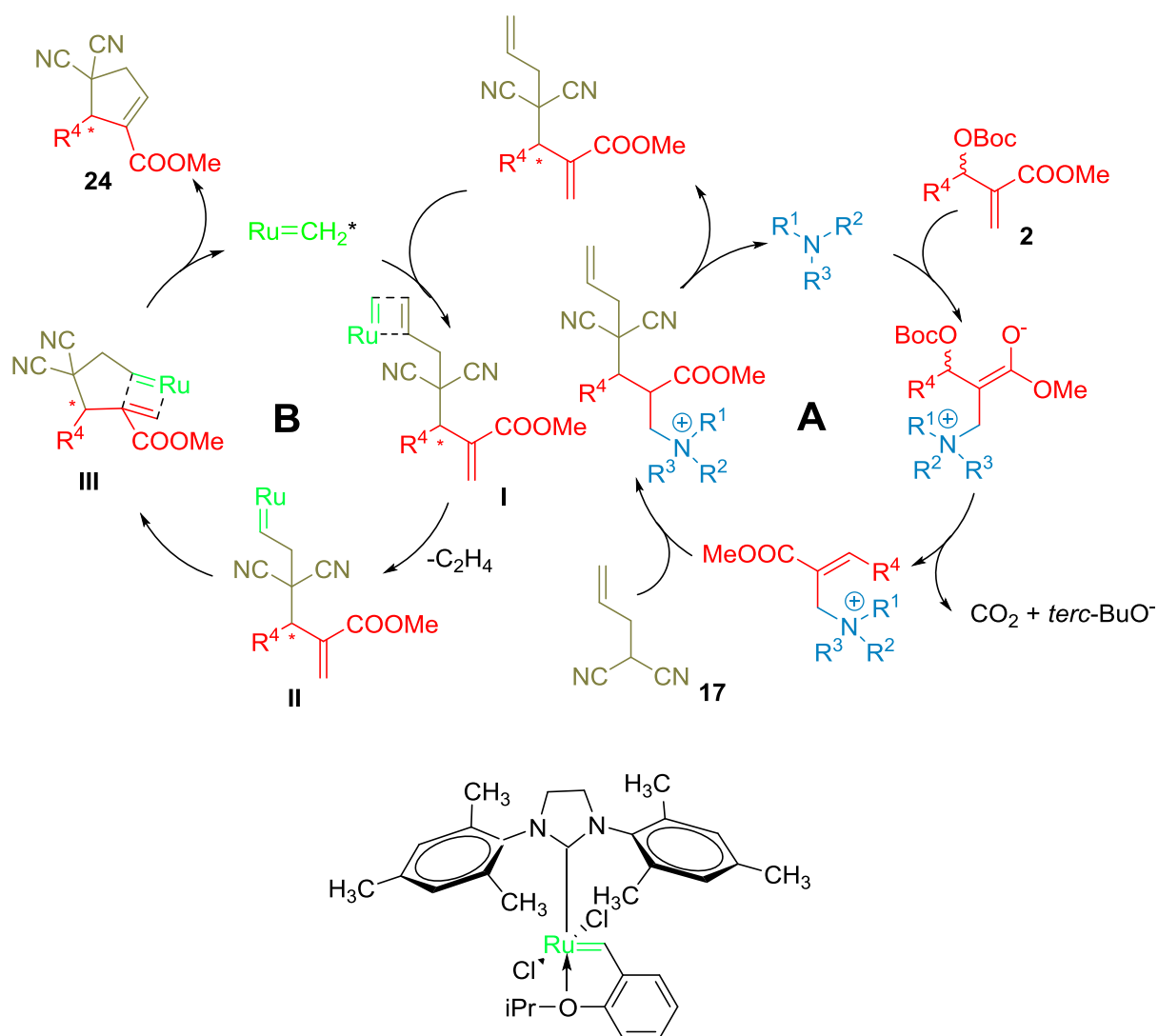
^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno podle HPLC. ^c Produkt se nepodařilo separovat.

3.4. Využití produktů allylové substituce pro syntézu enantiomerně čistých sloučenin

Příprava cyklopentenových derivátů metathetickou reakcí

Nad rámec této diplomové práce byly využity produkty allylové substituce pro tvorbu cyklických sloučenin. Cílem intramolekulární metathese bylo vytvoření pětičlenného cyklu za katalýzy Hoveydovým-Grubbovým katalyzátorem II. generace. V rámci optimalizace reakčních podmínek byla vyvinuta metoda přípravy „one pot“ pro přípravu cyklických sloučenin. Tato metoda zahrnuje allylační alkylaci a následnou metathesi olefinů bez nutnosti separace meziprojektu po allylační reakci. Při metathetické reakci bylo nutno docílit velkého zředění reakční směsi, a předejít tak konkurenční intermolekulární metathesi.

Na schématu 29 je znázorněna příprava cyklických sloučenin zahrnující dva katalytické cykly. V první fázi dochází k organokatalytické allylové alkylaci B-H karbonátů (katalytický cyklus A - viz schéma 20, str. 26). Následně allylový produkt vstupuje do metathetického katalytického cyklu B, kdy dochází ke koordinaci Hoveydo-Grubbova katalyzátoru II. generace na dvojnou vazbu substrátu a tvorbě intermediátu (I). V dalším kroku se uvolňuje ethen a vytváří se intermediát (II), který je poté koordinován k dvojně vazbě molekuly nacházející se v původním skeletu B-H karbonátu a vytváří se intermediát (III). Poslední krok zahrnuje uvolnění cyklopentenového produktu **24** a rutheniového katalyzátoru do dalšího katalytického cyklu.

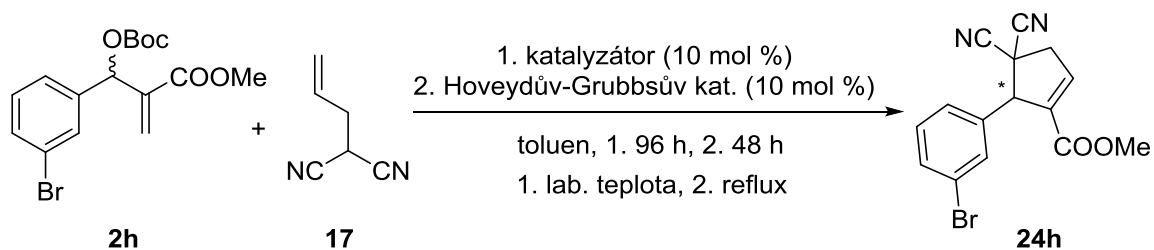


*Hoveyduv-Grubbsův katalyzátor II.generace

Schéma 29: Mechanismus allylové substituce B-H karbonátů a následné metathese při intramolekulární cyklizaci metodou „one pot“.

Tato metoda byla demonstrována na substituovaném B-H karbonátu **2h**, který reakcí allylmalononitrilu **17** za katalýzy β -isokupreidinem poskytl příslušný allylový produkt, přidáním Hoveyдова-Grubbsova katalyzátoru II. generace byl syntetizován pomocí metathese olefinů cyklopentenový derivát **24h** s enantiomerním přebytkem 67 % a ve výtěžku 63 %. Produkt racemické reakce byl získán ve výtěžku 74 % (tabulka 9).

Tabulka 9: Enantioselektivita a výtěžek reakce pro přípravu cyklopentenové sloučeniny metodou „one pot“.



Reakce	Katalyzátor	Výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	DABCO	74	-
2	β -isokupreidin	63	67

^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno podle HPLC.

Při metathetické reakci byl pozorován též výskyt benzylalkoholu, který vzniká z toluenu oxidací rutheniovým katalyzátorem, nicméně byl detekován pouze ve stopovém množství při separaci produktu.

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1. Obecné poznámky k experimentální části

Všechny chemikálie byly nakoupeny v p.a. čistotě. Rozpouštědla používaná ke chromatografickému dělení byla přečištěna destilací. Průběh reakcí a čistota získaných produktů byla sledována na TLC deskách Kieselgel 60 F₂₅₄ (20 x 20 cm; Merck). Detekce látek TLC metodou byla provedena pod UV zářením (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm). Detekční činidlo AMC pro TLC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého Ce(SO₄)₂·H₂O (10 g) a kyseliny sírové H₂SO₄ (1000 ml, 1,2 M). Pro vyvolání TLC byla použita horkovzdušná pistole.

Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Kieselgel 60 (63 – 200 µm; Merck). Mobilní fáze jsou vždy uvedeny u jednotlivých experimentů. Pro odstranění rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka Buchi Rotavapor R-200, následně byly všechny produkty dosušeny na vysokém vakuu.

NMR spektra byla naměřena na přístroji Varian ^{UNITY} INOVA–300 (¹H NMR při frekvenci 299,95 MHz a ¹³C NMR při 75,43 MHz) a na přístroji Bruker AVANCE III 600 (¹H NMR při frekvenci 600,17 MHz a ¹³C NMR při 150,91 MHz). Látky pro NMR měření byly rozpuštěny vždy v CDCl₃, pokud není u jednotlivých experimentů uvedeno jinak. Reference chemických posunů ¹H NMR i ¹³C NMR spekter byla provedena vždy k příslušnému deuterovanému rozpouštědлу. Chemické posuny δ jsou zaokrouhleny na dvě desetinná místa, interakční konstanta *J* na jedno desetinné místo.

Hodnoty optické otáčivosti byly měřeny na polarimetru Automatic Polarimeter, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Vzorky byly rozpuštěny v chloroformu, měření proběhlo při teplotě 25°C, hodnoty jsou uvedeny v jednotkách [10⁻¹ Deg.cm².g⁻¹], koncentrace u jednotlivých produktů jsou udány v jednotkách [g/100 ml].

HRMS/ESI spektra byla naměřena pracovníky Ústavu organické chemie a biochemie, Akademie věd ČR, v.v.i.

Infračervená spektra se měřila metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr na přístroji Nicolet Avatar 370 FT-IR, vlnočty jsou uvedeny v reciprokých centimetrech.

Z důvodu přehlednosti (především kvůli NMR spektrům) je použita pro zápis desetinných čísel v experimentální části místo desetinné čárky desetinná tečka (viz anglosaská literatura).

Pro zjištění enantioselektivity syntetizovaných produktů byla použita HPLC chromatografie na kapalinovém chromatografu Shimadzu se spektrometrickým detektorem SPD-M20A na chirálních kolonách Daicel Chiralpak[®] AD, Daicel Chiralpak[®] IC, Daicel Chiralpak[®] IB, Daicel Chiralpak[®] IA.

N-Fenylrhodanin a *o*-nitrobenzaldehyd byl zakoupen u společnosti Acros Organics. Benzaldehyd, DMAP, DABCO, chinin, chinidin, (DHQD)₂AQN, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂AQN, methyl-akrylát, *p*-brombenzaldehyd, *p*-methylbenzaldehyd, *p*-nitrobenzaldehyd, cinchonin, 1,7 M roztok LiBH₄ v THF, Hoveyduv-Grubbsův katalyzátor II. generace, roztok NaH (60 % disperze v minerálním oleji), benzylbromid (98 %), malononitril, allylbromid u společnosti Sigma-Aldrich, Boc₂O u společnosti Fluorochem, β -isokupreidin u společnosti TCI, *o*-brombenzaldehyd, *m*-brombenzaldehyd, *o*-chlorbenzaldehyd, piperidin u společnosti Alfa Aesar, AcOH, pyridin, síran hořečnatý u společnosti Lachner, chinchonidin, sodík, TBAB u společnosti Fluka, uhličitán draselný u společnosti Lachema, kyselina chlorovodíková (38 %) a hydroxid draselný u společnosti PENTA. Rozpouštědla v HPLC čistotě aceton, isopropanol, heptan, acetonitril, dichlormethan, methanol, tetrahydrofuran a toluen byla zakoupena u firmy Lab-Scan.

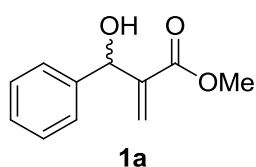
4.2. Obecný postup pro přípravu B-H karbonátů

Příprava B-H allylových alkoholů (1a-h)

V methanolu (1.5 ml) byl rozpuštěn aromatický aldehyd (1 ekv., 5-10 mmol), methyl-akrylát (1.2 ekv., 6-11 mmol) a DABCO (0.5 ekv., 2-4 mmol), směs byla míchána 72-96 hodin. Stupeň konverze byl monitorován na TLC a pomocí ¹H NMR. Po plné konverzi výchozích látek byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/EtOAc (poměr uveden u každé látky).

Methyl-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (1a)

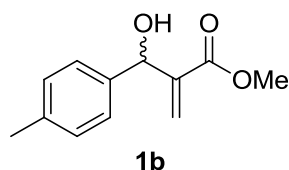
Látka **1a** byla připravena z benzaldehydu (1.000 g, 9.4 mmol) a methyl-akrylátu (0.973 g, 11.3 mmol) za přítomnosti DABCO (0.528 g, 4.7 mmol) dle výše uvedeného



postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.438 g (79 %) látky **1a** ve formě bezbarvého oleje. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.4$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁴⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40\text{--}7.30$ (m, 5H), 6.35 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.88 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (bs, 1H) ppm.

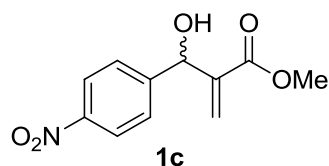
Methyl-2-(hydroxy(*p*-tolyl)methyl)akrylát (**1b**)



Látka **1b** byla připravena z *p*-methylbenzaldehydu (1.000 g, 8.3 mmol) a methyl-akrylátu (0.860 g, 9.9 mmol) za přítomnosti DABCO (0.467 g, 4.1 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.070 g (62 %) látky **1b** ve formě bezbarvého oleje. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.4$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁷⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.31 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (bs, 1H) ppm.

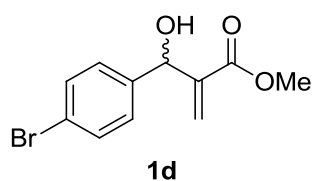
Methyl-2-(hydroxy(4-nitrofenyl)methyl)akrylát (**1c**)



Látka **1c** byla připravena z *p*-nitrobenzaldehydu (1.000 g, 6.6 mmol) a methyl-akrylátu (0.684 g, 7.9 mmol) za přítomnosti DABCO (0.371 g, 3.3 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.105 g (68 %) látky **1c**. TLC (hexan:EtOAc - 5:1): $R_f = 0.2$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁴⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.18$ (dd, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 2.0$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (bs, 1H) ppm.

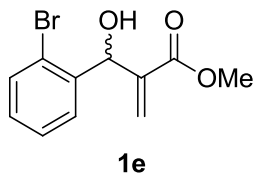
Methyl-2-((4-bromfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (1d)



Látka **1d** byla připravena z *p*-brombenzaldehydu (1.000 g, 5.4 mmol) a methyl-akrylátu (0.558 g, 6.4 mmol) za přítomnosti DABCO (0.303 g, 2.7 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.246 g (85 %) látky **1d**. TLC (hexan:EtOAc - 5:1): $R_f = 0.3$. Spektrum ^1H NMR odpovídá literatuře.⁷⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.84 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.98 (bs, 1H) ppm.

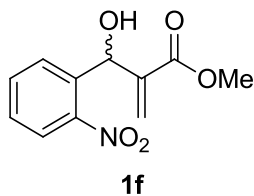
Methyl-2-((2-bromfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (1e)



Látka **1e** byla připravena z *o*-brombenzaldehydu (1.000 g, 5.4 mmol) a methyl-akrylátu (0.558 g, 6.4 mmol) za přítomnosti DABCO (0.303 g, 2.7 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (6:1). Bylo izolováno 1.541 g (95 %) látky ve formě bezbarvého oleje **1e**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.4$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁷⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (bs, 1H) ppm.

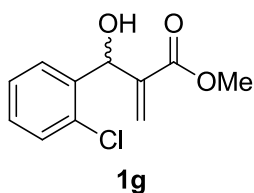
Methyl-2-(hydroxy(2-nitrofenyl)methyl)akrylát (1f)



Látka **1f** byla připravena z *o*-nitrobenzaldehydu (1.000 g, 6.6 mmol) a methyl-akrylátu (0.683 g, 7.9 mmol) za přítomnosti DABCO (0.374 g, 3.3 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (10:1). Bylo izolováno 1.400 g (89 %) látky **1f** ve formě žlutého oleje. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.3$. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J_1 = 3.9, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (td, J_1 = 7.5, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, J_1 = 8.1, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.66 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm.

Methyl-2-((2-chlorfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (**1g**)

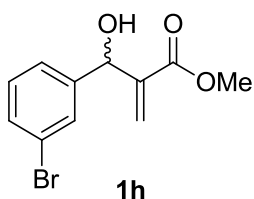


Látka **1g** byla připravena z *o*-chlorbenzaldehydu (1.000 g, 7.1 mmol) a methyl-akrylátu (0.735 g, 8.5 mmol) za přítomnosti DABCO (0.399 g, 3.5 mmol) dle výše uvedeného postupu.

Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (6:1). Bylo izolováno 1.404 g (87 %) látky **1g**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): R_f = 0.5. ^1H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁷⁹

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (dd, J_1 = 5.4, J_2 = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (bs, 1H) ppm.

Methyl-2-((3-bromfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (**1h**)



Látka **1h** byla připravena z *m*-brombenzaldehydu (1.000 g, 5.4 mmol) a methyl-akrylátu (0.558 g, 6.4 mmol) za přítomnosti DABCO (0.303 g, 2.7 mmol) dle výše uvedeného postupu.

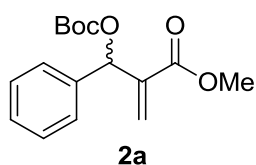
Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (6:1). Bylo izolováno 1.348 g (92 %) látky **1h**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): R_f = 0.5. ^1H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁴⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (bs, 1H) ppm.

Příprava B-H karbonátů (**2a-h**)

V dichlormethanu (20 ml) byl allylový alkohol (1 ekv., 3-7 mmol) míchán s Boc_2O (1.05 ekv., 3-7 mmol) a DMAP (0.1 ekv., 0.3-0.7 mmol) po dobu 4-8 hodin. Stupeň konverze byl monitorován na TLC a pomocí ^1H NMR. Výsledný B-H karbonát byl přečištěn sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/EtOAc (poměr uveden u každé látky).

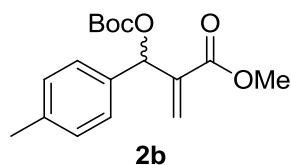
Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (**2a**)



Látka **2a** byla připravena z **1a** (1.438 g, 7.4 mmol) a Boc_2O (1.715 g, 7.8 mmol) za přítomnosti DMAP (91 mg, 0.7 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.445 g (66 %) bílé krystalické látky **2a**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.7$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁴⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{--}7.31$ (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.48 (s, 9H) ppm.

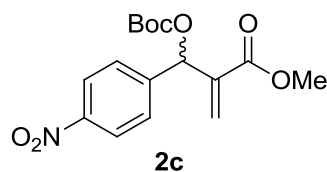
Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(*p*-tolyl)methyl)akrylát (**2b**)



Látka **2b** byla připravena z **1b** (1.070 g, 5.2 mmol) a Boc_2O (1.189 g, 5.4 mmol) za přítomnosti DMAP (63 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.179 g (74 %) bílé krystalické látky **2b**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.7$. Spektrum ^1H NMR odpovídá literatuře.⁷⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.39 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm.

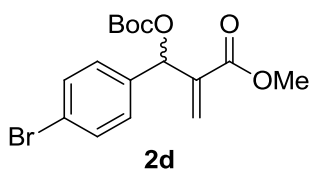
Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(4-nitrofenyl)methyl)akrylát (**2c**)



Látka **2c** byla připravena z **1c** (1.105 g, 4.6 mmol) a Boc_2O (1.068 g, 4.9 mmol) za přítomnosti DMAP (57 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.147 g (73 %) bílé krystalické látky **2c**. TLC (hexan:EtOAc - 5:1): $R_f = 0.4$. ^1H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁴⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

Methyl-2-((4-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl)akrylát (2d)

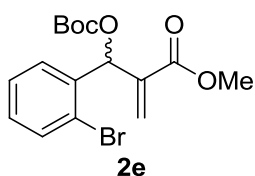


Látka **2d** byla připravena z **1d** (1.246 g, 4.6 mmol) a Boc_2O (1.057 g, 4.8 mmol) za přítomnosti DMAP (56 mg, 0.4 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (20:1).

Bylo izolováno 1.025 g (60 %) látky **2d**. TLC (hexan:EtOAc - 20:1): $R_f = 0.6$. Spektrum ^1H NMR odpovídá literatuře.⁷⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.41 (t, $J = 0.6$ Hz, 1H), 5.94 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm.

Methyl-2-((2-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl)akrylát (2e)

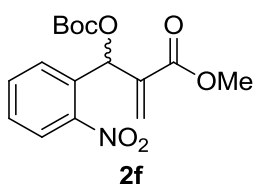


Látka **2e** byla připravena z **1e** (1.194 g, 4.4 mmol) a Boc_2O (1.009 g, 4.6 mmol) za přítomnosti DMAP (54 mg, 0.4 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (8:1). Bylo

izolováno 1.014 g (62 %) bílé krystalické látky **2e**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.5$. Spektrum ^1H NMR odpovídá literatuře.⁷⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (dd, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(2-nitrofenyl)methyl)akrylát (2f)

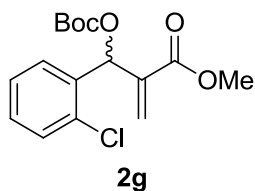


Látka **2f** byla připravena z **1f** (1.440 g, 6 mmol) a Boc_2O (1.391 g, 6.4 mmol) za přítomnosti DMAP (74 mg, 0.6 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (6:1). Bylo izolováno 0.846

g (42 %) bílé krystalické látky **2f**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.5$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁸⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.66-7.46 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm.

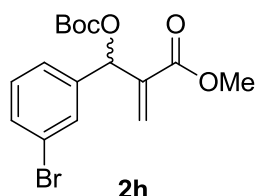
Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(2-chlorfenyl)methyl)akrylát (2g)



Látka **2g** byla připravena z **1g** (1.404 g, 6.1 mmol) a Boc_2O (1.420 g, 6.5 mmol) za přítomnosti DMAP (75 mg, 0.6 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (6:1). Bylo izolováno 1.412 g (69 %) nažloutlé krystalické látky **2g**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.6$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁸⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{--}7.25$ (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

Methyl-2-((3-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl)akrylát (2h)

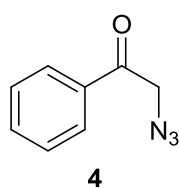


Látka **2h** byla připravena z **1h** (1.194 g, 4.4 mmol) a Boc_2O (1.009 g, 4.6 mmol) za přítomnosti DMAP (54 mg, 0.4 mmol) dle výše uvedeného postupu. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1). Bylo izolováno 1.026 g (62 %) žluté látky **2h**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): $R_f = 0.6$. Spektrum ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře.⁴⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.37–7.35 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm.

4.3. Příprava substrátů pro allylové substituce

2-Azido-1-fenylethan-1-on (4)

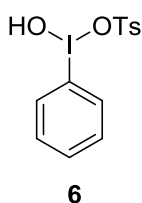


K bromacetofenonu **3** (1.000 g, 5.0 mmol) v acetonu (7 ml) byl přidán NaN_3 (1.630 g, 25.1 mmol) v destilované vodě (3 ml) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po 24 hodinách bylo dosaženo plné konverze. Následně byla směs rozdělena v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (3×15 ml), spojené organické fáze byly sušeny MgSO_4 a odpařeny na RVO. Bylo izolováno 0.623 g (77 %) látky **4** ve formě žlutého oleje. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁸¹

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90\text{--}7.87$ (m, 2H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 4.56 (s, 2H) ppm.

2-Azido-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (9)

a) Příprava hydroxy(fenyl)-λ³-jodanyl-4-methylbenzensulfonátu (6)

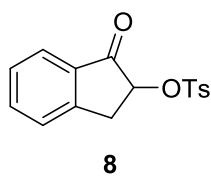


6

Jodbenzendiacetát **5** (9.660 g, 0.03 mol) a *p*-TsOH (5.700 g, 0.03 mol) v acetonitrilu (150 ml) byly míchány 16 hodin při laboratorní teplotě. Následně byla vzniklá krystalická látka hydroxy(tosyloxy)jodbenzen **6** přefiltrována za sníženého tlaku a rekrystalizována ve směsi MeOH/EtOAc s výtěžkem 6.436 g (54 %). ¹H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁷⁰

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.50 (bs, 1H), 8.24-8.21 (m, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92-7.25 (m, 5H), 7.14 (m, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm.

b) Příprava 1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl-4-methylbenzensulfonátu (8)

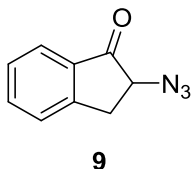


8

K 1-indanonu **7** (0.740 g, 5.5 mmol) v acetonitrilu (16 ml) byl přidán hydroxy(tosyloxy)jodbenzen **6** (2.426 g, 6.1 mmol) a směs se nechala refluxovat 24 hodin. Po čištění sloupcovou chromatografií v systému hexan:EtOAc (7:1) bylo izolováno 1.309 g (77 %) tmavě hnědé krystalické látky **8**. TLC (hexan:EtOAc - 5:1): *R*_f = 0.1. ¹H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁷¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 5.15 (dd, *J*₁ = 7.8, *J*₂ = 4.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*₁ = 17.4, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J*₁ = 4.5, *J*₂ = 17.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm.

c) 2-Azido-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (9)

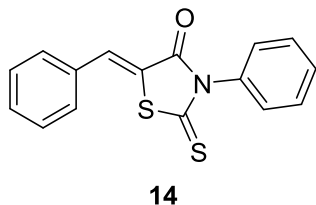


9

K azidu sodnému (78 mg, 1.2 mmol) v destilované vodě (5 ml) byl přidán 2-tosyloxy-1-indanon **8** (0.302 g, 1.0 mmol) v acetonitrilu (5 ml) a reakční směs byla míchána 16 hodin při 40 °C, poté byla reakce zastavena přidáním destilované vody (15 ml). Směs byla rozdělena v CHCl₃/H₂O (3×10 ml), spojené organické fáze byly sušeny MgSO₄ a odpařeny na RVO. Po čištění sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1) bylo izolováno 51 mg (30 %) látky **9**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): *R*_f = 0.5. ¹H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁸²

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (td, J_1 = 7.6, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.33 (dd, J_1 = 8.2, J_2 = 4.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J_1 = 17.2, J_2 = 8.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J_1 = 17.1, J_2 = 4.6 Hz, 1H) ppm.

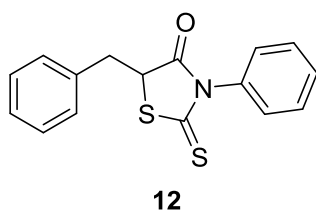
(Z)-5-Benzyliden-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-4-on (14)



K benzaldehydu (0.254 g, 2.3 mmol) a *N*-fenylrhodaninu **10** (0.500 g, 2.3 mmol) v toluenu (7 ml) byl přidán piperidin (6 mg, 0.07 mmol), AcOH (4 mg, 0.07 mmol) a molekulová síta 3 Å pod argonovou atmosférou. Reakce byla refluxována do dosažení plné konverze. Po 72 hodinách byl produkt filtrován za sníženého tlaku a promyt chladným hexanem. Bylo izolováno 0.883 g (80 %) žluté krystalické látky **14**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): R_f = 0.5. ^1H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁸³

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (s, 1H), 7.45-7.65 (m, 8H), 7.30 (dd, J_1 = 7.4, J_2 = 2.2 Hz, 2H) ppm.

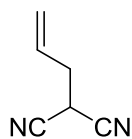
5-Benzyl-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-4-on (12)



K 5-benzyliden-*N*-fenylrhodaninu **14** (0.100 g, 0.3 mmol) v pyridinu (1 ml) a čerstvě destilovaném THF (1 ml) byl přidáván po kapkách 1.7 M roztok LiBH_4 v THF (0.36 ml, 0.7 mmol). Reakce byla míchána při refluxu 6 hodin. Poté byl THF odpařen na RVO a směs rozdělena v CH_2Cl_2 /zřed. HCl (3×10 ml). Po čištění produktu sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/EtOAc (10:1) bylo izolováno 28 mg (27 %) žluté krystalické látky **12**. TLC (hexan:EtOAc - 3:1): R_f = 0.4. ^1H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁸⁴

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51-7.27 (m, 8H), 7.00-6.98 (m, 2H), 4.67 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, J_1 = 13.8, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H) ppm.

2-Allylmalononitril (17)



K malononitrilu (0.545 g, 82.6 mmol) byl přidán K_2CO_3 (0.570 g, 41.3 mmol) a tetrabutylammonium-bromid (66 mg, 0.2 mmol), reakční směs se stala kapalnou a ponechala se míchat 20 minut pod argonovou atmosférou. Následně byl přidán allylbromid (0.500 g, 41.3 mmol) a reakce byla

míchána po dobu 14 hodin. Poté byla reakční směs rozdělena v CH₂Cl₂/H₂O (3×15 ml), spojené organické fáze byly sušeny MgSO₄ a odpařeny na RVO. Po čištění produktu sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/EtOAc (7:1) bylo izolováno 0.272 g (62 %) nažloutlé kapalně látky **17**. TLC (hexan:EtOAc - 7:1): R_f = 0.2. ¹H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře.⁷⁶

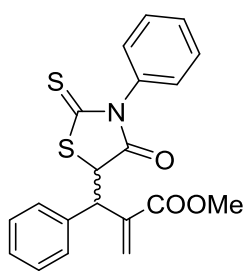
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.85-5.79 (m, 1H), 5.42-5.40 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H) ppm.

4.4. Příprava produktů

Příprava sloučenin B-H karbonátů s deriváty *N*-fenylrhodaninu

Ve vialce s magnetickým míchadélkem byla rozpuštěna látka **2a** (1.1 ekv., 0.22 mmol) v toluenu (1 ml) a poté byl přidán derivát *N*-fenylrhodaninu (1 ekv., 0.2 mmol) **10**, **12** společně s β-isokupreidinem (14 mg, 0.044 mmol). Stupeň konverze byl sledován na TLC a pomocí ¹H NMR. Reakční směs byla míchána 16 hodin při laboratorní teplotě. Produkty byly čištěny sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/EtOAc (6:1). Enantioselektivita reakcí byla změřena na chirální koloně IC, mobilní fáze dělení enantiomerů je uvedena u každého derivátu.

Methyl-2-((4-oxo-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-5-yl)(fenyl)methyl)akrylát (**20**)



20

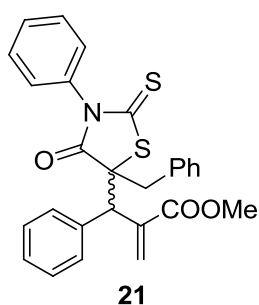
Produkt **20** byl připraven z látky **2a** (64 mg, 0.22 mmol) a *N*-fenylrhodaninu **10** (42 mg, 0.2 mmol) dle výše uvedeného postupu. Bylo získáno 42 mg (55 %) krystalické látky **20**. Směs diastereomerů: 5:1. Směs enantiomerů byla dělena HPLC v mobilní fázi isopropanol/heptan (98:2).

Majoritní diastereomer: Hlavní enantiomer *t_r* = 77.8 min, minoritní enantiomer *t_r* = 55.0 min. Minoritní diastereomer: Hlavní enantiomer *t_r* = 58.4 min, minoritní enantiomer *t_r* = 49.0 min. Změřený enantiomerní přebytek u minoritního diastereomeru činil 36 %, u majoritního 60 %.

[α]_D = -50° (*c* = 0.3 v CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): majoritní diastereomer: δ = 7.54-7.30 (m, 9H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm; minoritní diastereomer: δ = 7.54-7.30 (m, 9H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.03 (d,

$J = 4.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (150,91, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 199.7, 174.7, 166.2, 139.6, 135.8, 134.8, 129.6, 129.4$ (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.1, 54.8, 52.4, 49.5 ppm; minoritní diastereomer $\delta = 199.7, 174.5, 166.7, 139.6, 137.7, 135.1, 129.6, 129.4$ (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 128.0, 55.1, 52.5, 48.9 ppm. IR (KBr): $\nu = 3084, 2947, 1742, 1500, 1443, 1356, 1138, 1060, 692$ cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 384.0728, nalezeno 384.0729.

Methyl-2-((5-benzyl-4-oxo-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-5-yl)(fenyl)methyl)akrylát (21)



Produkt **21** byl připraven z látek **2a** (64 mg, 0.22 mmol) a **12** (60 mg, 0.2 mmol) dle výše uvedeného postupu. Bylo získáno 66 mg (69 %) žluté krystalické látky **21**. Směs diastereomerů: 2:1. Směs enantiomerů byla dělena HPLC v mobilní fázi isopropanol/heptan (95:5).

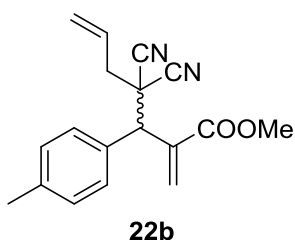
Majoritní diastereomer: Hlavní enantiomer $t_r = 16.3$ min, minoritní enantiomer $t_r = 10.3$ min. Minoritní diastereomer: Hlavní enantiomer $t_r = 48.9$ min, minoritní enantiomer $t_r = 8.0$ min. Změřený enantiomerní přebytek u minoritního diastereomeru byl 16 %, u majoritního 44 %.

$[\alpha]_D = -46,25^\circ$ ($c = 0.8$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 7.53\text{--}7.17$ (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) ppm; minoritní diastereomer $\delta = 7.53\text{--}7.17$ (m, 10H), 6.70 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 198.8, 176.6, 166.4, 140.2, 136.4, 134.8, 132.9, 131.0$ (3C), 129.0 (2C), 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.9 (2C), 125.8, 69.4, 52.4, 51.2, 46.2 ppm; minoritní diastereomer: $\delta = 198.9, 176.6, 166.8, 138.5, 135.9, 134.7, 133.8, 130.2$ (2C), 129.5 (2C), 129.4, 129.2 (2C), 128.3 (3C), 127.9 (2C), 127.7 (4C), 71.0, 53.3, 52.6, 43.5 ppm. IR (KBr): 3058, 3031, 2950, 2842, 1957, 1882, 1497, 1350, 1147, 698 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 474.1192, nalezeno 474.1192.

Příprava sloučenin B-H karbonátů s allylmalononitrilem

Ve vialce s magnetickým míchadélkem byla rozpuštěna látka **2b-g** (1 ekv., 0.1 mmol) v toluenu (0.5 ml) a poté byl přidán allylmalononitril **17** (11 mg, 0.1 mmol) a β -isokupreidin (3 mg, 0.01 mmol). Stupeň konverze byl sledován na TLC a pomocí ^1H NMR. Reakční směs byla míchána 16 hodin při laboratorní teplotě. Produkty byly čištěny pomocí sloupcové chromatografie, mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých produktů. Enantioselektivita byla zjištěna pomocí HPLC, mobilní fáze dělení enantiomerů jsou uvedeny u každého derivátu.

Methyl-4,4-dikyano-2-methylen-3-(*p*-tolyl)hept-6-enoát (**22b**)

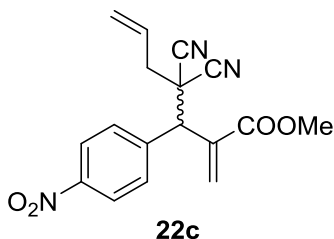


Produkt **22b** byl připraven z látky **2b** (31 mg, 0.1 mmol) dle výše uvedeného postupu. Po čištění produktu sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (12:1) bylo získáno 20 mg (72 %) látky **22b**. Směs enantiomerů byla dělena na chirální koloně IB ve směsi heptan:isopropanol (95:5).

Hlavní enantiomer $t_r = 6.0$ min, minoritní enantiomer $t_r = 5.5$ min. Změřený enantiomerní přebytek byl 72 %.

$[\alpha]_D = -67^\circ$ ($c = 0.57$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.96-5.89 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.62 (ddd, $J_1 = 14.9$, $J_2 = 13.9$, $J_3 = 7.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9$, 139.1, 137.5, 130.7, 129.7 (2C), 128.4, 127.6 (2C), 123.6, 114.8 (2C), 52.6, 49.5, 41.4 (2C), 29.7, 21.1 ppm. IR (KBr): 2953, 2244, 1906, 1443, 1284, 1257, 1198, 1141, 818 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 317.1260, nalezeno 317.1260.

Methyl-4,4-dikyano-2-methylen-3-(4-nitrofenyl)hept-6-enoát (**22c**)

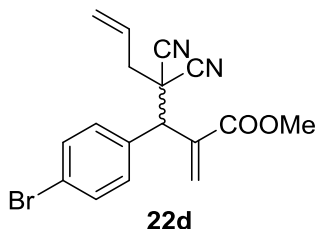


Produkt **22c** byl připraven z látky **2c** (34 mg, 0.1 mmol) dle výše uvedeného postupu. Po čištění produktu sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (8:1) bylo získáno 29 mg (88 %) látky **22c**. Směs enantiomerů byla dělena na chirální koloně AD ve směsi heptan:isopropanol (90:10).

Hlavní enantiomer $t_r = 9.8$ min, minoritní enantiomer $t_r = 12.7$ min. Změřený enantiomerní přebytek byl 40 %.

$[\alpha]_D = -17,2^\circ$ ($c = 0.61$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.91-5.89 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.65 (ddd, $J_1 = 24.2$, $J_2 = 13.8$, $J_3 = 7.4$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.5$, 148.3, 141.2, 136.2, 130.5, 128.9, 127.7, 124.3 (2C), 114.0 (2C), 52.9, 49.2, 41.1 (2C), 31.4, 30.1 ppm. IR (KBr): 2923, 2854, 2453, 2250, 1942, 1604, 1440, 1269, 1162, 863 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3\text{Na}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 348.0955, nalezeno 348.0955.

Methyl-3-(4-bromfenyl)-4,4-dikyano-2-methylenhept-6-enoát (22d)



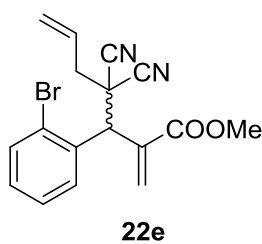
Produkt **22d** byl připraven z látky **2d** (37 mg, 0.1 mmol) dle výše uvedeného postupu. Po čištění produktu sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (10:1) bylo získáno 20 mg (56 %) látky **22d**. Směs enantiomerů byla dělena na chirální koloně AD ve směsi heptan:isopropanol (98:2).

Hlavní enantiomer $t_r = 12.6$ min, minoritní enantiomer $t_r = 10.9$ min. Změřený enantiomerní přebytek byl 54 %.

$[\alpha]_D = -57,6^\circ$ ($c = 0.33$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.96-5.89 (m, 1H), 5.46 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.63 (ddd, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 7.4$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.7$, 136.9, 132.9, 132.3 (2C), 131.1, 128.0 (2C), 123.5 (2C), 114.4 (2C), 52.72, 49.2, 41.2 (2C), 27.7 ppm. IR (KBr): $\nu = 2950$, 2244, 1721, 1634, 1494, 1284, 1144, 1075, 1012, 845 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{BrNa}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 381.0209, nalezeno 381.0211.

Methyl-3-(2-bromfenyl)-4,4-dikyano-2-methylenhept-6-enoát (22e)

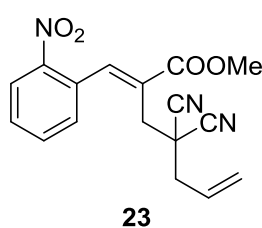
Produkt **22e** byl připraven z látky **2e** (37 mg, 0.1 mmol) dle výše uvedeného postupu. Po čištění sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (10:1) bylo získáno 13 mg (36 %) látky **22e**. Směs enantiomerů byla dělena na chirální koloně AD ve směsi heptan:isopropanol (98:2).



Majoritní enantiomer $t_r = 9.2$ min, minoritní enantiomer $t_r = 8.3$ min. Změřený enantiomerní přebytek byl 55 %.

$[\alpha]_D = -37,5^\circ$ ($c = 0.32$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.97-5.90 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (dd, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6$, 137.1, 134.1, 133.9, 130.3, 129.6, 128.9, 128.4, 128.2, 126.5, 123.7, 114.6 (2C), 52.7, 48.2, 42.0, 40.9 ppm. IR (KBr): $\nu = 2950$, 2244, 1721, 1631, 1470, 1437, 1257, 1141, 1024, 755 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{BrNa}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 381.0209, nalezeno 381.0211.

Methyl-4,4-dikyano-2-(2-nitrobenzyliden)hept-6-enoát (23)



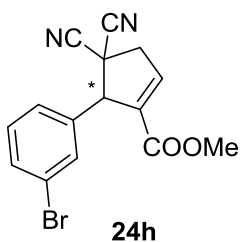
Produkt **23** byl připraven z látky **2f** (34 mg, 0.1 mmol) dle výše uvedeného postupu. Po čištění produktu sloupcovou chromatografií ve směsi toluen:EtOAc (20:1) bylo získáno 12 mg (37 %) látky **23**.

$[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0.3$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.37$ (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.77-5.70 (m, 1H), 5.33 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$, 147.7, 143.6, 134.1, 130.3 (3C), 128.3, 125.8, 125.5, 123.5, 114.5, 52.8, 41.7, 36.8, 33.2, 29.7 ppm. IR (KBr): 2950, 2923, 2247, 1571, 1287, 1263, 1233, 1108, 937, 797 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 348.0955, nalezeno 348.0955.

Příprava methatetické sloučeniny – „one pot“ metoda

Methyl-5-(3-bromfenyl)-4,4-dikyanocyklopent-1-en-1-karboxylát (24h)

V 1.5 ml toluenu byla rozpuštěna látka **2h** (0.223 g, 0.6 mmol), allylmalonitil **17** (32 mg, 0.3 mmol) a β -isokupreidin (19 mg, 0.06 mmol). Reakční směs se nechala míchat při laboratorní teplotě 72 hodin, poté byla rozředěna 100 ml toluenu a za argonové atmosféry byl přidán Hoveydův-Grubbsův katalyzátor (7 mg, 0.011 mmol).



Po zahřátí na 100 °C se reakční směs ponechala míchat 24 hodin. Poté byl opět přidán Hoveydův-Grubbsův katalyzátor (7 mg, 0.011 mmol). Po dalších 24 hodinách byl produkt čištěn sloupcovou chromatografií ve směsi hexan:EtOAc (5:1) s výtěžkem 49 mg (63 %) látky **24h**. Směs enantiomerů byla dělena na chirální koloně

IA ve směsi heptan:isopropanol (95:5).

Hlavní enantiomer $t_r = 16.5$ min, minoritní enantiomer $t_r = 19.4$ min. Změřený enantiomerní přebytek byl 67 %.

$[\alpha]_D = -116.7^\circ$ ($c = 0.75$ v CHCl_3) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (150,91 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.2, 139.0, 136.5, 135.9, 132.8, 130.9, 130.6, 126.8, 123.4, 116.2, 113.0, 60.4, 52.4, 43.6$ ppm. IR (KBr): 2950, 2923, 2250, 1565, 1476, 1356, 1195, 1108, 1075, 749 cm^{-1} . ESI-HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 331.0082, nalezeno 331.0079.

5. ZÁVĚR

Tato diplomová práce byla zaměřena na přípravu opticky aktivních sloučenin vzniklých organokatalytickou asymetrickou allylovou substitucí B-H karbonátů. B-H karbonáty byly připraveny s různými funkčními skupinami na benzenovém jádře (NO_2 , CH_3 , Br, Cl) s výtěžky v rozmezí 45-74 %.

V další fázi této práce byly připraveny vhodné substráty pro organokatalytické reakce s B-H karbonáty - α -azidoketony (azidoacetofenon a 2-azido-1-indanon), deriváty *N*-fenylrhodaninu a allylmalononitril.

Reakce s α -azidoketony nevedly k asymetrické přípravě produktů. Produkt asymetrické reakce s *N*-fenylrhodaninem byl získán jako směs diastereomerů ve výtěžku 80 % s enantioselektivitou 36 % a 60 %, u produktu asymetrické reakce s 5-benzyl-*N*-fenylrhodaninem byla zjištěna podobná enantioselektivita 16 % a 44 %, který byl syntetizován ve výtěžku 69 %.

Stěžejní částí práce jsou pak organokatalytické reakce B-H karbonátů s allylmalononitrilem, kdy byly syntetizovány opticky aktivní sloučeniny s výtěžky 36-88 % a enantioselektivitou 40-72 %.

Nad rámec práce byla připravena cyklická sloučenina metodou „one pot“ pomocí metathese olefinů vycházející z organokatalytického produktu allylační reakce B-H karbonátu s allylmalononitrilem. Cyklopentenová sloučenina byla získána ve výtěžku 63 % a s enantioselektivitou 67 %.

Část práce týkající se přípravy allylové substituce allylmalononitrilu a následné metathese olefinů jsou použity v publikaci připravené k odeslání do časopisu *European Journal of Organic Chemistry*.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
- 2) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, 2005, kap. 1.
- 3) Volla, Ch. M. R.; Atodirese, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390.
- 4) Svoboda, J. *Organická chemie*; VŠCHT, Praha, 2005, kap. 1.
- 5) Khorana, H. G. *Science* **1979**, 614.
- 6) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.*; Springer, New York, 2007, kap. 1.
- 7) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winnsinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- 8) McMurry, J. *Organic Chemistry 6th Ed.*; Brooks/Cole, Belmont, CA, 2004, kap. 9.
- 9) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry 10th Ed.*; John Wiley & Sons, Hoboken, 2011, kap. 5.
- 10) Knihinicki, R. D.; Day, O. R.; Williams, K. M.; *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1905.
- 11) Eliel, L. E., Wilen, S. H., Mander, L. N. *Stereochemistry of organic compounds*; John Wiley & Sons, New York, 1994, kap. 3.
- 12) Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725.
- 13) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- 14) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- 15) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
- 16) Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Maltsev, O. V.; Kochetkov, S. V.; Zlotin, S. *G. Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2012**, *6*, 1313.
- 17) Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E. (Eds.) *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*; Wiley-VCH, Weinheim, 2008.

-
- 18) Natta, G.; Danusso, F. (Eds.) *Stereoregular Polymers and Stereospecific Polymerization*; Pergamon Press, Oxford, 1967.
- 19) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books, Mill Valley, CA, 1994, kap.1.
- 20) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Wiley-VCH, Weinheim, 1998, kap. 1.
- 21) Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, 29, 42.
- 22) Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2577.
- 23) Hayashi, T. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 259.
- 24) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Kojer, H.; Rüttinger, R. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176.
- 25) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- 26) Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, 7.
- 27) Langenbeck, W. *Angew. Chem.* **1928**, 41, 740.
- 28) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.
- 29) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- 30) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- 31) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- 32) Juliá, S.; Guixé, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317.
- 33) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- 34) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
- 35) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219.
- 36) Bre Meyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2681.
- 37) Dalko, P. I. (Ed.) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, John Wiley & Sons, Weinheim, 2007.

-
- 38) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178.
- 39) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632.
- 40) Erkillä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.
- 41) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174 q.
- 42) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
- 43) Wang, B.; Yu, X.-M.; Lin, G.-Q. *Synlett* **2001**, (special issue), 904.
- 44) Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 267.
- 45) van, S. D. J. V. C.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Maarseveen, van, J. M. H.; Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 281.
- 46) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1.
- 47) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
- 48) Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1650.
- 49) Trost, B. M.; Thiel, O. L.; Tsui, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11616.
- 50) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 85.
- 51) Kim, J. N.; Lee, H. J., Gong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9141.
- 52) Du, Y.; Han, X.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4967.
- 53) Cui, H.-L.; Peng, J.; Feng, X.; Du, W.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 1574.
- 54) Jiang, K.; Peng, J.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2009**, 3955.
- 55) Cui, H.-L.; Huang, J. R.; Lei, J.; Wang, Z. F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 720.
- 56) Jiang, L.; Lei, Q.; Huang, X.; Cui, H.-L.; Zhou, X.; Chen, Y.-C. *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 9489.
- 57) Liu, C.; Tan, B.-X.; Jin, J.-L.; Zhang, Y.-Y.; Dong, N.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5838.

-
- 58) Yang, W.; Wei, X.; Pan, Y.; Lee, R.; Zhu, B.; Liu, H.; Yan, L.; Huang, K.-W.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 8066.
- 59) Yang, Y.-L.; Pei, C.-K.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3349.
- 60) Furukawa, T.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Hasegawa, K.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3972.
- 61) Cui, H.-L.; Sun, X.-H.; Jiang, L.; Ding, L.; Chen, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *36*, 7366.
- 62) Cui, H.-L.; Feng, X.; Peng, J.; Lei, J.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5737.
- 63) Zhang, S.-J.; Cui, H.-L.; Jiang, K.; Li, R.; Ding, Z.-Y.; Chen, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5804.
- 64) Huang, J.-R.; Cui, H.-L.; Lei, J.; Sun, X.-H.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4784.
- 65) Feng, X.; Yuan, Y.-Q.; Cui, H.-L.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3660.
- 66) Zhu, B.; Yan, L.; Pan, Y.; Lee, R.; Liu, H.; Han, Z.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H.; Jinag, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6894.
- 67) Hong, L.; Sun, W.; Liu, C.; Zhao, D.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2856.
- 68) Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672.
- 69) Myers, E. L.; Raines, R. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2359.
- 70) Cross, D. J.; Kenny, D. A.; Houson, I.; Campbell, L.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 1801.
- 71) Prakash, O.; Aneja, D. K.; Wadhexa, D.; Kumar, R.; Arora, S. J. *Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 566.
- 72) Park, H. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 253.
- 73) Kitamura, M.; Arimura, Y.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2026.
- 74) Giles, R. G.; Lewis, N. J.; Quick, J. K.; Sasse, M. J.; Urquhart, M. W. J.; Youssef, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4531.
- 75) Cutshall, N. S.; O'Day C.; Prezhdo, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3374.

-
- 76) Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio Gonzáles, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.
- 77) Companyó, X.; Geant, P.-Y.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 75.
- 78) Singh, S. A.; Bhat, S. V. *Acta Pharm.* **2011**, *61*, 447.
- 79) Lorion, M. M.; Gasperini, D.; Oble, J.; Poli, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3050.
- 80) Feng, S.; Lu, X.; Kong, A.; Han, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6035.
- 81) Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4548.
- 82) Vita, M. V.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3246.
- 83) Kandeel, K. A.; Youssef, A. M.; El-Bestawy, H. M.; Omar, M. T. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 1211.
- 84) Andreash, R. *Monatsh. Chem.* **1928**, *49*, 125.